

ARCHIV FÜR TOXIKOLOGIE

FÜHNER-WIELANDS
SAMMLUNG VON VERGIFTUNGSFÄLLEN

UNTER MITWIRKUNG
DER DEUTSCHEN PHARMAKOLOGISCHEN GESELLSCHAFT
UND
DER DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR GERICHTLICHE
UND SOZIALE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

B. BEHRENS
PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE
KIEL

K. WAGNER
PROFESSOR FÜR GERICHTLICHE MEDIZIN
MAINZ

15. BAND, 4./5. HEFT
MIT 3 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 6. JUNI 1955)



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GOTTINGEN · HEIDELBERG
1955

Archiv für Toxikologie

Fühner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen

Begründet 1930. (Band 1 bis 5 unter dem Titel „Sammlung von Vergiftungsfällen“). Unter Mitwirkung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft sowie von E. Hesse und E. G. Starkenstein, ab Band 4 (1933) auch von A. Brüning, F. Flury, V. Müller-Hess u. a. herausgegeben von H. Fühner, von Band 7 (1936) bis Band 15/2 (1954) von B. Behrens.

Leipzig-Berlin, F. C. W. Vogel, ab Band 11 (1941) Springer, Berlin.

Archiv für Toxikologie. Fühner-Wielands Sammlung von Vergiftungsfällen erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials in Heften, die zu Bänden zusammengefaßt werden. Der Preis des Bandes beträgt DM 72.—.

Manuskriptsendungen sind zu richten an:

Professor Dr. B. Behrens, (24) Kiel, Hospitalstraße 20.

oder

Professor Dr. K. Wagner, (22b) Mainz, Langenbeckstraße 1.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlags nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist.

Wir bitten, die Hinweise auf der 3. Umschlagseite zu beachten.

Springer-Verlag

Heidelberg

Neuenheimer Landstraße 24
Fernsprecher 24 40

Berlin W 35

Reichpietschufer 20
Fernsprecher 24 92 51

Band 15

Inhaltsverzeichnis.

Heft 4/5

Seite

MÖCKEL, W., und J. SEUSING, Intoxikation mit Allyl-Dibromid. (Ein Beitrag zu Vergiftungen mit Verbindungen aus der Gruppe der Halogenkohlenwasserstoffe.)	195
SPANN, W., Über die toxische Wirkung von Zephirol auf den menschlichen Organismus	196
KRAIS, W., Kann metallisches Quecksilber vom Magen-Darmkanal aus zur Vergiftung führen?	202
KAISER, W., und G. DONALIES, Nicotinabusus durch Tabakkauen	204
REIBILLA, O., Vergiftungen mit E 605 (O,O-Diäthyl-O,p-nitrophenyl-thiophosphorsäureester). Sammelbericht über die bis I. I. 55 publizierten und 10 eigene Todesfälle sowie über die theoretischen Grundlagen der Vergiftung und der Nachweismethoden	210
TRAUTMANN, H., Machen die Erkrankungen durch Vanadiumpentoxyd eine Ergänzung der Berufskrankheitenverordnung erforderlich?	284
SCHWERD, W., Kohlenoxydbestimmung im Blut mit dem Spektralphotometer. Mit 1 Textabbildung	288
KURZ, H., und H.-D. WALLER, Die Genauigkeit der optischen Bestimmung von Kohlenoxyd-Hämoglobin im Blut. Mit 2 Textabbildungen	291
SEIFERT, P., und G. GELDMACHER, Zur papierchromatographischen Analytik von aus alkalischem Milieu extrahierbaren organischen Giften	305

Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik Kiel
(Direktor: Prof. Dr. H. REINWEIN).

Intoxikation mit Allyl-Dibromid.

(Ein Beitrag zu Vergiftungen mit Verbindungen
aus der Gruppe der Halogenkohlenwasserstoffe.)

Von

W. MÖCKEL und J. SEUSING.

(Eingegangen am 20. Januar 1955.)

Da wir in dem uns zur Verfügung stehenden Schrifttum keine Angaben über das Vergiftungsbild des Allyl-Dibromid fanden, möchten wir folgende Beobachtung mitteilen.

Von einer 31jährigen Chemikerin wurden aus käuflichem Allyl-Bromid über Allyl-Tribromid etwa 120 g Allyl-Dibromid hergestellt, im Vakuum destilliert und anschließend ausgewaschen. Während des Auswaschens, das nicht ganz eine $\frac{1}{2}$ Std dauerte, traten plötzlich Übelkeit, Schwindelgefühl, Pulsverlangsamung, Erbrechen, Augentränen und Kaltwerden der Füße auf. Die Umgebung erschien verschwommen, so daß das Lesen schwer fiel. Die Stimmen und Geräusche wurden zwar gehört, doch schien es, als ob alles aus weiter Ferne käme.

Etwa 2 Std nach Auftreten der Intoxikation Aufnahme in die Klinik.

Größe 167 cm, Gewicht 72,5 kg, Temperatur 36,8° rectal. Gesicht und Conjunctiven etwas gerötet, Rachen o. B. Lungen auch röntgenologisch o. B. Herz nicht verbreitert, Töne rein, Aktion regelmäßig. Blutdruck 135/90. Pulsfrequenz zunächst 56, später 76/min. Leib o. B. Extremitäten: auffallend kühl, sonst o. B. Neurologisch: Strabismus converg. links. Grobschlägiger Tremor der Hände, Adiadochokinese rechts. Pupillen links = rechts, rund, prompte Reaktion auf Licht, keine Reaktionen auf Convergenz. Akkommodation beiderseits gestört. Augenhintergrund: beiderseits leichtes peripapilläres Ödem. Grobe Kraft entsprechend der Muskulatur, Tonus o. B., aktive und passive Beweglichkeit nicht eingeschränkt. Sensibilitätsstörungen nicht auffindbar. Reflexe seitengleich. Keine Pyramidenzeichen, nur Trömmen rechts +. Hb 84%, Leuko 9600, Ausstrich unauffällig, Urin o. B. EKG: normaler Erregungsablauf.

Verlauf: Nach etwa 12 Std waren das Schwindelgefühl und das Frösteln bereits vollständig geschwunden, die Patientin konnte auch die Normalschrift wieder lesen, doch gab sie an, sich hierbei noch anstrengen zu müssen. Neurologisch außer einer angedeuteten Dysdiadochokinese rechts kein krankhafter Befund mehr. Bei der poliklinischen Kontrolluntersuchung nach 3 Wochen wurde noch immer über leichte Ermüdbarkeit beim Lesen geklagt. Objektive Veränderungen als Folge der durchgemachten Vergiftung fanden sich jedoch nicht mehr.

Nach Inhalation geringer Mengen von Allyl-Dibromid war es also zu Intoxikationserscheinungen gekommen, die den Störungen des Zentralnervensystems ähnelten, die MIESSNER bei Vergiftungen nach Inhalation von Allylalkohol beschrieb. Auch FLURY und ZERNIK, sowie KOELSCH

fanden Akkommodationsstörungen. Örtliche Reizerscheinungen, wie sie nach Intoxikationen mit Allylverbindungen beobachtet wurden, waren bei unserer Patientin bis auf eine Conjunctivitis nicht vorhanden.

Nach den Untersuchungen von MIESSNER traten bei Mäusen in allylkoholhaltiger Luft zunächst Rötung der Conjunctiven und Akren, Zittern, Zuckungen und Tachypnoe auf. Später wird die Atmung verlangsamt, unregelmäßig und schließlich oberflächlich, es kommt zur Lähmung der Extremitäten. Der Tod erfolgt nach etwa 1 Std. Bei Kaninchen beobachtete MIESSNER nach peroraler bzw. subcutaner Gabe kleiner Dosen Allylkohol ebenfalls eine Dyspnoe, einen Blutdruckabfall und ferner oft eine verlangsamte Pulsfrequenz, sowie eine Albuminurie. Auch nach Vergiftungen mit Allylverbindungen und zwar mit Allylamin fand PIAZZA bei Hunden eine Steigerung der Respiration und Abfall der Temperatur. Man nimmt daher an, daß die Intoxikationserscheinungen im wesentlichen durch die Allylgruppe selbst hervorgerufen werden (LILJESTRAND, STARKENSTEIN u. a.). Die Toxizität der Allylverbindungen soll durch die Einführung von Halogenen noch verstärkt werden.

Zusammenfassung.

Bei einer Intoxikation infolge Inhalation geringer Mengen von Allyldibromid traten Störungen von seiten des Zentralnervensystems auf. Die Vergiftungserscheinungen waren nach 2 Tagen vollständig abgeklungen.

Literatur.

FLURY, F., u. F. ZERNIK: Schädliche Gase. Berlin 1931. — KOELSCH, F.: Handbuch der Berufskrankheiten. Jena 1935. — LILJESTRAND, G.: POULSSON'S Lehrbuch der Pharmakologie. Leipzig 1949. — MIESSNER: Berl. klin. Wschr. 1891, 819. — PIAZZA: Zit. bei E. STARKENSTEIN, E. ROST u. J. POHL. — STARKENSTEIN, E., E. ROST u. J. POHL: Toxikologie. Berlin u. Wien 1929.

Dr. W. MÖCKEL, Kiel, Med. Univ.-Klinik, Feldstraße.

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. W. LAVES).

Über die toxische Wirkung von Zephirol* auf den menschlichen Organismus.

Von

W. SPANN.

(Eingegangen am 9. Dezember 1954.)

Vergiftungen durch das Desinfektionsmittel Zephirol, das 1933 in den Handel kam, sind sehr spärlich beschrieben (ARNOLD und KREFFT,

* Gemisch hochmolekularer Alkyldimethylbenzylammoniumchloride.

HOHENSEE, OXENIUS, WEBER). In der mir zugänglichen Literatur fand ich lediglich einen tödlich verlaufenen Fall nach intrauteriner Einspritzung einer Zephirolösung, der jedoch einer kritischen Betrachtung nicht standhält, weil eine Luftembolie nicht mit Sicherheit auszuschließen ist. Da bisher noch keine Beobachtungen über die Folgen größerer subcutaner Zephiroleinspritzungen bekannt geworden sind, sei ein auch toxikologisch wichtiger Fall mitgeteilt¹.

Einer 50jährigen Patientin wurde anlässlich einer kosmetischen Operation am 22. I. 54 durch ein unglückliches Versehen an Stelle von Novocainlösung eine größere Menge Zephirol-Stammlösung in die Gegend des linken Ohres injiziert. Exakte Mengenangaben liegen nicht vor. Mit größter Wahrscheinlichkeit hat es sich um 10 cm³ gehandelt. Der Operateur hat nach seinen Angaben während der Operation bereits Thrombosen im Operationsgebiet beobachtet. Es bildete sich sehr rasch eine Schwellung im Bereiche des ganzen Operationsgebietes aus, ferner kam es zu einer peripheren Lähmung des linken Nervus facialis. Die Schwellung der linken Gesichtseite breitete sich am folgenden Tage weiter aus und erreichte die linke Halsseite und das obere Brustgebiet. Zur selben Zeit bildeten sich ein Epiglottis- und Glottisödem mit lebensbedrohlichen Atemnotzuständen. Aus diesem Grunde wurde die Patientin in die Hals-, Nasen- und Ohrenklinik verlegt, wo eine Spaltung im Bereich der linken Halsgegend durchgeführt wurde, die den Zweck hatte, einen Abfluß zu schaffen.

In der Nacht vom 29./30. I. traten etwa gegen 4 Uhr plötzlich stechende Schmerzen in der Nierengegend auf, die etwa 15 min anhielten. Seit diesem Zeitpunkt bestand eine ausgesprochene Oligurie, wobei der Urin zunächst eine burgunderrote Farbe zeigte. Wegen dieser Erscheinung wurde die Patientin in die Medizinische Klinik verlegt. Bei der Aufnahme zeigte die Patientin eine blasse Farbe der Haut und der Schleimhäute. Ferner fand sich eine linksseitige bläulich verfärbte Gesichtsschwellung, in deren Bereich die Haut schuppte. Auch an der linken Halsgegend, sowie unterhalb des linken Schlüsselbeines fanden sich harte bläuliche Schwellungen. Es bestand eine periphere Facialislähmung links. Die Lippen waren leicht cyanotisch verfärbt. Die Zunge war bräunlich belegt, sie war feucht. Im Bereiche der Lungen war bei der Aufnahme kein krankhafter Befund zu erheben. Die Herzgrenzen waren nicht verbreitert. Bei der Auskultation fiel die rasche Aufeinanderfolge des 1. und 2. Herztones auf. Der Puls war anfangs arrhythmisch, später wurde er regelmäßig. Der Blutdruck war während der klinischen Behandlung immer niedrig, anfangs bewegte er sich zwischen 95 und 70 mm Hg. Die Palpation der Leber war zu jeder Zeit sehr schmerzhaft. Wegen der adipösen Bauchdecken waren die Lebergrenzen nie zu tasten, perkutorisch war die Leber anfangs nicht verbreitert, später fand sich der untere Rand 1—2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Die Milz war nicht tastbar, perkutorisch nicht vergrößert. Beide Nierenlager waren leicht klopfempfindlich, nicht druckschmerzhaft. Beide Beine waren bereits bei der Aufnahme etwas pastös, jedoch ohne nachweisbare Ödembildung. Allmählich entwickelten sich deutliche Ödeme an den Unterschenkeln.

Das Blutbild sprach für eine stattgehabte Hämolyse und Knochenmarkschädigung. Der Hämoglobingehalt betrug 32,5%, es fanden sich 1800000 Erythrocyten,

¹ Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. SEITZ, Direktor der Medizinischen Universitäts-Poliklinik und Herrn Prof. Dr. HERRMANN, Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten für die Überlassung der Krankengeschichte zu danken.

der Farbeindex betrug 0,90; die Zahl der Leukocyten war auf 15500 erhöht. Es fanden sich: 90 Neutrophile, 8 Stabkernige, 74 Segmentkernige, 1 Eosinophiler, 4 jugendliche Formen, 2 Monocyten, 7 kleine Lymphocyten. Die Blutsenkung betrug 30/74 mm. Elektrophoretisch wurden 44,8% Albumine, 10,5% α_1 -Globuline, 12,6% α_2 -Globuline, 14,9% β -Globuline, 17,2% γ -Globuline nachgewiesen.

Schon im Laufe des 1. Tages trat in der Medizinischen Klinik (12. Krankheits-tag) als Hauptbeschwerde eine zunehmende Übelkeit auf. Die Harnausscheidung war, wie oben bereits erwähnt, sehr gering, sie betrug am 1. Tag nur etwa 150 cm³, wobei der Urin pathologische Veränderungen zeigte. Der Reststickstoff war zu diesem Zeitpunkt bereits auf 60 mg-% erhöht. Der Harnsäurewert betrug 4,8 mg-%. Der Kochsalzspiegel lag mit 620 mg-% noch innerhalb der Norm. Als therapeutische Maßnahme der im Vordergrund stehenden Erscheinungen einer beginnenden Urämie wurden Infusionen mit Macrodex und 5%iger Dextroselösung vorgenommen. Um die Harnflut in Gang zu bringen, wurden täglich zweimal Kurzwellendurchflutungen beider Nieren vorgenommen. Auch der Darm sollte mit zur Entgiftung herangezogen werden. Aus diesem Grunde wurden Rizinusöl sowie salzfreie Kost verabreicht.

Am 3. 2. 54 wurde bei der Patientin wegen der starken Anämie eine Bluttransfusion von 420 cm³ gruppengleichen Blutes (Konserven) vorgenommen. Die Transfusion wurde gut vertragen. Der Hämoglobingehalt stieg auf 42%.

Am 4. 2. 54 fiel auf, daß die Patientin im allgemeinen ein gedunsenes Aussehen zeigte, insbesondere bildeten sich im Bereich der Unterschenkel sowie an der linken Hand und am linken Unterarm deutliche Schwellungen.

Aus diesem Grunde wurde von weiteren Infusionen Abstand genommen, um Flüssigkeitsretentionen zu verhindern. Die Patientin mußte hungern und dursten. Als Diuretica wurden Coffein, Euphyllin, Thyreoidin und Pervitin verabreicht. An diesem Tag fielen bereits gewisse Atemstörungen auf. Das EKG zeigte einen Hinterwandinfarkt. Außerdem fehlten die P-Zacken, was auf einen av-Rhythmus schließen ließ.

Am 5. 2. 54 war am Morgen eine gewisse Besserung des Allgemeinbefundes zu beobachten. Die Übelkeit hatte abgenommen, sie klagte jedoch über Schmerzen in der linken Wade. Es wurden die oben angeführten Medikamente weitergegeben und die Kurzwellendurchflutungen der Nieren fortgesetzt. Der Urinbefund besserte sich insofern, als keine Zylinder und wesentlich weniger Erythrocyten im Sediment gefunden wurden. Im Verlaufe der Nacht war es zu profusen Durchfällen gekommen, die wohl auch zur Allgemeinentgiftung beigetragen hatten. Am späten Nachmittag des 5. 2. 54 traten bei der Patientin zunehmende Atembeschwerden auf, gleichzeitig klagte sie über Kopfschmerzen und heftigen Durst. Es wurden abends 2mal 15 Tropfen Cedilanid und zur Nacht 1 Ampulle Pantopon verabreicht. Ferner erhielt die Patientin einen Wasserstoß, um damit eventuell die Urinausscheidung anzuregen und den bestehenden Durst zu bekämpfen.

Die Nacht vom 5. zum 6. 2. 54 verlief zufriedenstellend. Die Patientin schlief ruhig bis gegen 4 Uhr morgens. Um diese Zeit trat neuerliche Atemnot in Form einer vertieften krampfartigen Atmung auf, die von Perioden flacher Atmung unterbrochen wurde. Der Puls war schlecht gefüllt und unregelmäßig, die Herzaktion war regelmäßig, jedoch sehr rasch. Coffein und Cardiazol sowie Sauerstoffinhalationen waren ohne Erfolg. Etwa gegen 7 Uhr morgens trat allmähliche Besserung ein. Um 7.43 Uhr morgens, am 6. Tage nach der Injektion, ist die Patientin verschieden.

Bei der 6 Std nach dem Tode erfolgten Obduktion wurden folgende wesentlichen Befunde erhoben: Ausgedehnte umschriebene harte Infiltration der linken Halsseite mit teilweiser Nekrose der Haut unterhalb

des linken Ohres, ausgedehnte Thrombosen der Halsvenen links bis zur Schädelbasis reichend, frische Dilatation des Herzens, wandständige Thrombosen in beiden Herzkammern und im rechten Herzohr, Thrombose beider Kranzschlagadern, ausgedehnter frischer Herzmuskelfarkt in der Hinterwand der linken Kammer, subepikardiale Blutungen, geringgradiger Erguß in Brust- und Bauchhöhlen, große bunte Nieren, ähnlich dem Bilde einer Sublimatniere.

Mikroskopische Befunde.

Hirn. Der Gliafilz ist deutlich aufgelockert, die VIECHOW-ROBINSONschen Räume sind weit, die Capillaren zum großen Teil erweitert und blutgefüllt; vereinzelt finden sich auch Capillaren mit einer sehr deutlichen intravasalen Leukocytose. Die Nervenzellen erscheinen unauffällig. Das Hirngewebe, das nach OESTERREICH mit Xanthydrol vorbehandelt war, zeigte bei der Betrachtung im polarisierten Licht sehr zahlreiche, dicht nebeneinander stehende ordenssternartige Dizanthylnarntoffkristalle.

Herz. Die längsgetroffenen Herzmuskelfasern sind auseinandergedrängt. Perivascular und zwischen den auseinandergedrängten Herzmuskelfasern finden sich sehr zahlreiche Leukocyteineinlagerungen. Stellenweise ist die Herzmuskulatur in den perivascularen Bezirken im nekrotischen Zerfall. Die Muskelfasern selbst erscheinen gequollen. Die Gefäße sind prall mit Blut gefüllt. Das Ausmaß der Leukocyteineinlagerungen und beginnenden Einschmelzungen des Myokards wechselt. Die einzelnen Herde sind stecknadelkopf- bis erbsengroß. In den Gefrierschnitten der Herzmuskulatur findet sich in den Herzmuskelfasern mehrfach eine zarte homogene Fetteinlagerung.

Leber. Ausgedehnte zentrale Nekrosen mit teilweise reichlichen Leukocyteninfiltrationen. Die Leberzellbalken sind auseinandergedrängt und etwas gequollen. Die DISSESschen Räume sind verbreitert; an den Leberzellkernen außer einer verminderten Färbbarkeit keine Auffälligkeiten. Die KUFFERSchen Sternzellen vergrößert und intensiv färbbar.

In Gefrierschnitten eine spärliche großtropfige Verfettung der erhaltenen Leberzellen.

Niere. Die Glomerulusschlingen sind kernreich, die Kapselräume sind zum Teil schmal und ohne Einlagerungen, zum Teil sind sie erheblich verbreitert und enthalten Erythrocyten sowie Eiweißschlieren. Die Tubulusepithelien sind gequollen und körnig entmischt. Die Zellen erscheinen vergrößert, ihre feine Protoplasmastruktur ist verwaschen, vielfach erscheinen sie aus dem Verband gelockert und bilden an der Kanälchenlichtung keinen kontinuierlichen Saum. Die Kernfärbbarkeit ist stellenweise so stark reduziert, daß die Kerne kaum noch sichtbar sind. Die Epithelien der Schaltstücke sind etwas besser erhalten. In den Kanälchenlichtungen finden sich zahlreiche bräunliche zylinderartige Einlagerungen. Die Capillaren sind prall mit Blut gefüllt. An mehreren Stellen eine deutliche intravasale Leukocytose.

Unter Berücksichtigung des klinischen Verlaufes und des Ausfalles der Xanthydrolreaktion wurde die *Urämie als letzte Todesursache* in Anspruch genommen.

Bei einer kritischen Untersuchung des vorliegenden Falles unter Berücksichtigung der bisherigen Vorstellungen über die toxischen Eigenschaften des Zephirols ergeben sich folgende Fragen:

a) Welche toxischen Wirkungen hat die subcutane Zephirolinjektion ausgelöst und wie ist der anatomische Befund zu deuten?

b) Welche allgemeinen Rückschlüsse auf die Giftigkeit des Mittels sind an der mitgeteilten Beobachtung ableitbar?

Betrachtet man den Obduktionsbefund, so zeigte dieser: a) örtliche Nekrosen und Thrombosierungen im gesamten Infiltrationsbereich der linken Halsseite, b) schwere Herzmuskelfarkte und wandständige Thromben in beiden Herzhälften, c) degenerative Veränderungen der Leber mit ausgedehnten Läppchennekrosen, d) eine schwere toxische Nephrose.

Bei der Analyse des Befundes sind die Herz-, Leber- und Nierenveränderungen nicht ohne weiteres verständlich, da Embolien im großen Kreislauf ebenso wie in den Lungen fehlten. So fiel es auf, daß die Thrombosen keinerlei Tendenz zur Loslösung zeigten und fest mit der Unterlage verbunden waren. Es ergibt sich daher zunächst die Frage nach der Genese der Herzwand- und Myokardveränderungen. Diese können wohl nur dadurch erklärt werden, daß vom Infiltrationsbereich relativ große Mengen Zephirol in die rechte Herzhälfte gelangten und hier und zwar im Herzohr bzw. an der Spitze des rechten Ventrikels örtliche Wandnekrosen verursachten, welche zur Bildung wandständiger Thromben führten. Durch Weiterleitung des resorbierten Zephirols über die Lungen in die linke Herzhälfte kam es offenbar über die Coronargefäße zu weiteren degenerativen Myokardveränderungen, die auch klinisch festgestellt worden sind. Offenbar reichte die Zephirolkonzentration im Blute aus, um auch die Lebernekrosen und die toxische Nekrose zu verursachen.

Wichtig erscheint, darauf hinzuweisen, daß der Zephirolinfiltrationsbereich an der linken Halsseite wie ein Depot wirkte, aus dem längere Zeit noch Zephirol an die Blutbahn abgegeben wurde.

Die Veränderungen in der Leber zeigten weitgehende Ähnlichkeit mit Befunden, die von MANZ nach Resorption von Säuren und Laugen bei Versuchstieren gefunden wurden.

Die Ansichten der Autoren über die toxischen Eigenschaften des Zephirols sind nicht einheitlich. Einerseits wird das Mittel als praktisch ungiftig bezeichnet, so daß nicht einmal seine Applikation in verdünnter Form auf seröse Häute (Peritoneum) kontraindiziert wäre. Demgegenüber haben ARNOLD und KREFFT darauf hingewiesen, daß es nach Zephirolapplikation zu Lähmungen der motorischen Nervenzellen aller willkürlich bewegten Muskeln komme, so daß curareähnliche Wirkungen auftreten können.

Im vorliegenden Falle wurden die klinischen Erscheinungen nun sehr eingehend vom Beginn der Schädigung bis zum tödlichen Ausgange beobachtet und beschrieben. Ein curareähnlicher Lähmungstyp ist

nicht aufgetreten. Die Facialislähmung betraf die linke Gesichtseite und zwar die Grenzen des Infiltrationsgebietes. Curareähnliche Lidlähmungen oder gar solche des Zwerchfelles oder der Intercostalmuskulatur traten in keiner Phase der Intoxikation auf. Das wichtigste Ergebnis dieser Beobachtung ist daher das völlige Fehlen der Wirkung einer quaternären Ammoniumbase auch nach parenteraler Einverleibung großer Zephirolmengen. Die durch das Pharmakon hervorgerufenen Erscheinungen sind so typisch, daß sie bei der genauen Beobachtung der Patientin, die sofort nach der Injektion einsetzte, nicht hätten übersehen werden können.

Somit verursachte die subcutane Injektion einer größeren Menge Zephirol-Stammlösung in unserem Falle in erster Linie ausgedehnte örtliche Nekrosen und Thrombosierungen.

Unter den Fernwirkungen sind die Folgen eines akuten Einstromens in die Blutbahn und diejenigen einer anschließenden langsamen Resorption aus dem örtlichen Zephiroldepot zu unterscheiden.

Als akute Folgen sind die örtlichen Veränderungen des Endokards beider Herzhälften anzunehmen. Die Schädigungen des Myokards, der Leber und der Nieren, ferner vor allem die ausgedehnten wandständigen Thrombosen der Herzhöhlen und die zum Tode führende Niereninsuffizienz waren wohl sekundäre Folgen der Nachresorption des Zephirols, was durch den klinischen Verlauf erhärtet wurde.

Zusammenfassung.

Bei einer 50jährigen Patientin wurde durch ein Versehen anstatt Novocainlösung eine größere Menge Zephirol-Stammlösung in die linke Halsseite injiziert. Im klinischen Verlauf fiel auf, daß trotz der parenteralen Verabfolgung relativ großer Mengen des Mittels curareähnliche Wirkungen völlig ausblieben. Die Injektionsfolgen wurden 15 Tage überlebt, klinisch kam es zum Auftreten eines Herzinfarkts und schließlich zu einer Urämie. Autopsisch fanden sich ausgedehnte örtliche Nekrosen und Thrombosierungen an der linken Halsseite sowie toxische Schädigungen des Myokards, der Leber und der Nieren, jedoch keine Embolien des großen oder kleinen Kreislaufes trotz ausgedehnter wandständiger Thromben in der linken und rechten Herzkammer.

Literatur.

ARNOLD, W., u. S. KREFFT: Dtsch. Z. gericht. Med. 1952, 297. — HOHENSEE, F.: Z. inn. Med. 1951, H. 7/8. — MANZ, R.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 41, 125 (1952). — MOELLER, K. O.: Pharmakologie als theoretische Grundlage einer rationellen Pharmakotherapie, S. 295. 1947. — OXENIUS, K.: Kinderärztl. Prax. 1948, 340. — WEBER, W.: Fühner-Wielands Slg Vergift.fälle A 10, 813 (1939).

Dr. W. SPANN, Institut für gerichtliche Medizin der Universität München.

Aus der Universitäts-Frauenklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. W. BICKENBACH)

Kann metallisches Quecksilber vom Magen-Darmkanal aus zur Vergiftung führen?*

Von

W. KRAIS.

(Eingegangen am 6. November 1954.)

Bei der gastro-intestinalen Saugbehandlung bestimmter Ileusformen mit den von MILLER-ABBOTT, JOHNSTON, CANTOR oder HARRIS entworfenen Darmsonden stellt die Passage des Pylorus öfters ein unüberwindliches Hindernis dar. Es wurde daher angeregt, den an der Sondenspitze angebrachten Ballon mit metallischem Quecksilber zu füllen, wodurch die Sondenspitze bei entsprechender Lagerung der Patientin den Pylorus tatsächlich leichter passieren kann. Sollte sich das Quecksilber, etwa durch Platzen des Ballons, in den Darm entleeren, dann sollen keine Intoxikationserscheinungen zu befürchten sein, da metallisches Hg, peroral verabreicht, als unschädlich bezeichnet wird, was von klinischer Seite auf Grund solcher Zwischenfälle bestätigt wurde.

Diese Ansicht, daß metallisches Quecksilber vom Magen-Darmkanal aus keine Vergiftung hervorruft, wird im toxikologischen Schrifttum vielfach vertreten. Vereinzelt wird aber auch eingeräumt, daß gewisse Nebenumstände wie Verweildauer und Oberflächengröße des Hg sowie erhöhte Empfindlichkeit der Patienten in seltenen Fällen Veranlassung zur Resorption geben könnten.

Auf Grund eines solchen Zwischenfalls hatten wir Gelegenheit uns mit dieser Frage näher zu befassen.

Bei einer 48jährigen, 108,8 kg schweren Patientin (J.-Nr. 856/52), die wegen eines mannskopfgroßen, infizierten Ovarialtumors rechts und eines faustgroßen Tubo-Ovarialtumors links operiert werden mußte, entwickelte sich postoperativ ein paralytischer Ileus. Für 2 Tage mußten wir eine Miller-Abbott-Sonde einlegen, deren mit 7 cm³ Hg gefüllter Ballon während dieser Zeit platzte. Die Darmfunktion war inzwischen wieder in Gang gekommen. Fünf Tage nach Entfernung der Sonde fielen an der Patientin folgende Veränderungen auf: rasch zunehmende Müdigkeit, Apathie, Desorientierung, Schläfheit unterbrochen von gelegentlicher Schreckhaftigkeit und motorischer Unruhe. An den oberen Extremitäten traten unkoordinierte Zuckungen auf, vermischt mit feinschlägigem Tremor. Die Sprache wurde verwaschen, stockend, stammelnd. Die Patientin klagte über unerträgliche Schluckbeschwerden, wobei lediglich eine Rötung des Rachens zu erkennen war. Der Kreislauf sowie die Stuhl- und Urinausscheidung waren unverändert. Diese Symptome konnten als Erethismus, Tremor bzw. Psellismus mercurialis und als Pharynxhydrargyrose gedeutet werden und erweckten daher den Verdacht auf eine Quecksilbervergiftung. Röntgenologisch ließ sich das Hg in unzähligen kleinen und kleinsten Tröpfchen über den ganzen Dickdarm verteilt nachweisen; lediglich im Coecum war der Schatten einer größeren Masse zu erkennen. Trotz energischer

* Ausführliche Darstellung und Literaturangaben in Chirurg 1955, i. D.

Anregung der Darmtätigkeit war das Röntgenbild am folgenden Tag fast unverändert. Nach Anlegen einer Coecumfistel konnte etwa die Hälfte des Hg ausgespült werden. In den folgenden Tagen entwickelte sich eine akute, toxische Niereninsuffizienz mit zunehmendem Versiegen der Harnsekretion, raschem Anstieg der Rest-N- und Xanthoproteinwerte. Am 14. Tag post op. trat der exitus letalis ein.

Die am letzten Tag vorgenommene spektrochemische Hg-Bestimmung in Blut und Urin ergab: Blut 24 γ /l; Urin 200 γ /l. Die 24-Stundenmenge des Urins betrug dabei allerdings nur noch knapp 100 cm³.

Als Todesursache wurde bei der Obduktion (Pathologisches Institut der Universität Tübingen, Vorstand: Prof. Dr. LETTERER) eine schwere akute Nephrose vom Typ der erythrolytischen Nephrose (LETTERER und MASSHOFF) festgestellt. Sowohl in der Leber als auch in der Niere wurde spektrochemisch ein Hg-Gehalt von 2,2 mg/kg nachgewiesen.

Auf Grund folgender Überlegungen halten wir im vorliegenden Fall eine Quecksilbervergiftung für wahrscheinlich:

1. Die geschilderten, vorwiegend vom ZNS ausgehenden Symptome sind natürlich nicht beweisend. Sie charakterisieren im allgemeinen den chronischen Mercurialismus. Dieser kann aber auch akut auftreten, wobei dann die für eine akute Vergiftung typischen Erscheinungen von seiten des Darms fehlen können.

2. Wenn man die STOCKSchen Untersuchungen zugrunde legt, dann ist ein Hg-Gehalt im Urin von 200 γ /l, auch bei Berücksichtigung der hochgradigen Oligurie als erhöht anzusehen. Der Wert einer Einzelbestimmung wird aber vielfach wegen der erheblichen Schwankungen der Hg-Ausscheidung gering beurteilt, zumal noch zahlreiche Nebenumstände (Nahrung, Amalgamplomben, Medikamente, Beruf u. a.) als Fehlerquelle in Frage kommen.

3. Der mit 24 γ /l ermittelte Hg-Gehalt des Blutes liegt ebenfalls deutlich über der Norm, die etwa mit 6–7 γ /l angegeben wird. Aber auch der Wert einer Blutanalyse wird verschiedentlich angezweifelt.

4. Auch ein Hg-Gehalt von 2,2 mg/kg, wie er postmortal in Leber und Niere festgestellt wurde, ist als deutlich erhöht zu bezeichnen, selbst wenn man die differierenden Angaben in der Literatur berücksichtigt.

5. Die Pathogenese der erythrolytischen Nephrose ist noch nicht ganz geklärt. Es scheinen aber zumindest sehr verschiedenartige Ursachen in Frage zu kommen. Möglicherweise besteht auch zwischen der Quecksilberresorption bzw. -intoxikation und der erythrolytischen Nephrose ein Kausalzusammenhang.

6. Zur Entstehung einer Quecksilbervergiftung kommt es offensichtlich nur in seltenen Fällen. Das Zusammentreffen mehrerer, die Auslösung einer solchen Intoxikation begünstigender Faktoren dürfte in unserem Fall entscheidend gewesen sein: die enorme Oberflächenvergrößerung des Quecksilbers, seine relativ lange Verweildauer, die Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes durch langanhaltendes, vor-

ausgegangenes Fieber, das Operationstrauma, die Störung der Resorptionsverhältnisse infolge der vorübergehenden Darmparalyse, und möglicherweise auch eine erhöhte Empfindlichkeit der Patientin.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß in dem von uns beobachteten Fall die Annahme einer Quecksilbervergiftung trotz der schwierigen Deutung der Symptome und Befunde berechtigt erscheint. Die weit verbreitete Ansicht, daß metallisches Quecksilber, oral verabreicht, nicht zu einer Intoxikation führe, ist also nicht immer zutreffend.

W. KAISER, Universitäts-Frauenklinik Tübingen.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Halle (Direktor: Prof. Dr. F. HOLTZ) und der Brandenburgischen Heil- und Pflegeanstalt Eberswalde (Direktor: Dr. G. DONALIES).

Nicotinabusus durch Tabakkauen.

Von

W. KAISER und G. DONALIES.

(Eingegangen am 15. November 1954.)

Die für den Nichtgewöhnten tödliche Dosis von Nicotin liegt nach den meisten Autoren bei 40–80 mg^{1, 5}; sie kann bereits in einer Zigarre bzw. in wenigen Zigaretten vorhanden sein². Beim Rauchen wird ein Teil des Nicotins zunächst in der Glimmzone verbrannt, der restliche Anteil in der Verdampfungszone überdestilliert und dann im Stummel kondensiert. Letzterer enthält meist noch 80–90% des Gesamtnicotins⁵. Bei der Herstellung eines Infuses aus Zigarren oder Zigaretten geht praktisch der gesamte Nicotiningehalt in diesen über. Die Zuführung einer Abkochung ist gefährlich und kann tödlich sein^{5, 2, 6}.

Die verschiedenen Tabaksorten differieren stark in ihrem Nicotiningehalt, und zwar etwa von 0,6–8%; der mittlere Nicotiningehalt einer deutschen Konsumzigarette liegt bei 10–20 mg⁷. Die akuten und chronischen Folgezustände nach Tabakrauchen und die dabei auftretenden Schäden sind hinreichend bekannt. Für den Tabakgenuß durch Rauchen und die möglichen Folgezustände sind wesentliche Differenzierungen nötig, bedingt durch Tabaksorte, Art der Rauchtechnik, Schnelligkeit des Rauchens und wesentlich schließlich auch durch konstitutionelle Faktoren, individuelle Empfindlichkeit, Gewöhnung usw.

Der Kreis der Konsumenten, welche dem Tabakgenuß auf andere Weise frönen als durch Rauchen, ist in Deutschland relativ klein („Priemer“). Hierbei ist der Tabak der oralen Applikationsart entsprechend vorbereitet. Wenn wir indessen von Kautabak in seiner besonderen Präparation absehen, so dürfte der Genuß eines Zigaretten-tabaks durch Kauen und Verschlucken relativ selten sein. Ein solcher

Fall wird nun im einzelnen aus der Brandenburgischen Landesanstalt Eberswalde beschrieben.

Ein an Schizophrenie leidender Patient hat seit 8 Jahren nachweislich mindestens 10 Zigaretten täglich verspeist. Diese wurden zunächst zerkaut, teilweise aber auch in toto verschluckt. Die Aufnahme erfolgte dabei meist gleichzeitig mit der Nahrungsaufnahme, zuweilen aber auch isoliert. Niemals wurden Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet. Befund: 60jähriger Patient von pyknisch-athletischem Habitus; 1,76 groß, 94 kg Gewicht. Pupillen, Gesichtsfeld, Fundus o. B. Pulmo und Cor perk. und ausk. o. B. EKG: mäßige Myokardschädigung. Hepar palp. o. B.; Funktionsproben infolge Weigerung des Patienten nicht durchführbar. RR 150/90. ZNS: Reflexe sind seitengleich. Keine pathologischen Reflexe.

Es handelt sich also um einen Fall von Tabakgenuß durch Zerkauen von fermentiertem, rauchfertigen Zigarettentabak. Sicher kommt hier die Berücksichtigung psychiatrischer Gesichtspunkte hinzu, was aber nichts an der Tatsache ändert, daß hier seit Jahren hohe Dosen von Nicotin oral zugeführt und offensichtlich ohne manifest gewordene Schäden vertragen wurden.

Die Analyse der zur Zeit benutzten Tabaksorte ergab einen Nicotiningehalt von 0,82%. Bei einem Durchschnittskonsum von 10 Zigaretten je Tag führt sich der Patient damit täglich — das Tabakgewicht einer Zigarette der betreffenden Sorte beträgt 1,0 g —, mindestens etwa 80 mg Nicotin per os zu, erreicht also damit die obere Grenze derjenigen Menge, die von KOBERT, FÜHNER u. a. als dos. let. für den Ungewöhnten bezeichnet wird. Selbst unter Berücksichtigung früherer Untersuchungsergebnisse von WAHL²⁰ und LEHMANN²¹, wonach starke Raucher Einzeldosen bis zu 8 mg ohne merkliche Wirkung vertrugen, war es doch erstaunlich, daß derartige hohe Tagesdosen von 80 mg reaktionslos vertragen wurden. Auch die infolge der Dauer der Applikation eingetretene Gewöhnung erschien uns nicht ausreichend für die Erklärung der Verträglichkeit derartig hoher Nicotindosen, zumal aus der uns bekannten Kasuistik hervorging, daß das Verschlucken von ähnlichen Mengen Kautabak in einem von NÄCKE beschriebenen Fall schwere Vergiftungserscheinungen bewirkte¹⁴. Auf Grund früherer von KOENIG¹⁰ angegebener Standardzahlen über Nicotiningehalt von Kautabaken, wonach dieser eine Schwankungsbreite von 1,9—4,8% aufweisen soll, müßte in diesem Falle eine Mindestaufnahme von 150 mg Nicotin in einmaliger Dosis angenommen werden; diese würde damit die Tagesdosis unseres Patienten fast um das Doppelte übersteigen. Eigene Untersuchungen einschlägiger Kautabakfabrikate ergaben indessen auch bedeutend niedrigere Werte hinsichtlich des Nicotiningehaltes, schließlich sogar nicotinfreie Kautabakfabrikate, wie sie vorher schon von CLOETTA¹⁵ festgestellt worden waren.

So ergab die Nicotinbestimmung aus Kautabakproben der Firma Hanewacker, Nordhausen, Werte von 0,005% und 0,01%. Die Untersuchung von Zigaretten-

tabaken gab dagegen höhere Werte: ein Fabrikat der Firma Union, Dresden, enthielt 0,8% Nicotin, während Zigaretten amerikanischen Typs einen Nicotinhalt von 1,2% aufwiesen.

Zwangsläufig ergibt sich aus diesen differierenden Ergebnissen die Folgerung, daß die Kasuistik zur Frage von Nicotinvergiftungen ohne genaue Analyse der zum Verbrauch gelangten Tabaksorte gegenstandslos und ein Zugrundelegen von Standardzahlen nicht möglich ist. Denn wenn man annimmt, daß beim Tabakkauen maximale Mengen resorbiert werden¹² und nach HEUBNER und PAPIERKOWSKI Dosen von 13–30 mg Nicotin in den Mund der Tabakkauer gelangen können⁸, so ist es doch erstaunlich, daß bei der weiten Verbreitung des Tabaks und bei seiner leichten Zugänglichkeit die Kasuistik über akute Nicotinvergiftungen doch recht spärlich ist. Bis 1933 waren insgesamt in der Weltliteratur nur 39 akute Nicotinvergiftungen beschrieben worden. Von diesen 39 Fällen verliefen 29 tödlich³.

Quantitative Untersuchungen über die Nicotinresorption beim Tabakkauen sind uns aus der Literatur bisher nicht bekannt. Die Resorption beginnt dabei aber zweifellos schon in der Mundschleimhaut¹³. Die mit dem Speichel verschluckten Nicotinmengen werden nach LICKINT¹² wahrscheinlich in toto von der Magenschleimhaut resorbiert. In unserem Fall muß demnach eine Resorption von mindestens 80 mg pro die als sehr wahrscheinlich angenommen werden.

Bei der von uns vorgenommenen Untersuchung der 48 Std.-Menge von Kot und Urin mittels der Nikoton-Dipikratmethode nach PFYL und SCHMITT, die seit 1927 als maßgeblich gilt für die Bestimmung des Nicotins in nicotinarmen Tabaken, ließ sich Nicotin nicht nachweisen; da mit dieser Methodik Nicotinmengen bis zu 0,5 mg erfaßt werden, muß in der 48 Std.-Ausscheidung also weniger als der obige Wert vorhanden gewesen sein*. Unser Ergebnis stimmt überein mit Untersuchungen von BODNAR und NOVAK bezüglich der mit dem Harn ausgeschiedenen Alkaloidmengen¹. Das läßt den Schluß zu, daß das Nicotin in für die übliche Nachweismethodik nicht erfaßbare Abbaustufen überführt wurde. WERLE und MÜLLER²¹ nehmen dabei in den Geweben einen fermentativen Abbau an. Auch die oxydative Überführung in unwirksame Abbaustufen ist diskutiert worden¹⁷. Bei neueren Untersuchungen von R. E. TEDESCHI, D. R. BENNETT und P. S. LARSON¹⁹ konnte nach Verabreichung von mit C¹⁴ markiertem Nicotin, welches im Tierversuch mit konstanter Geschwindigkeit 8 Std. lang in Dosierungen von 1 mg/kg und 10 mg/kg infundiert wurde, aus dem

* Papierchromatographische Untersuchungen des Urins ergaben einen Nicotinhalt von 0,05 mg/l; diese Untersuchung wurde von Herrn Prof. LICKINT, Stadtkrankenhaus Dresden-Friedrichstadt, durchgeführt, dem wir für die Überlassung dieser Untersuchungsergebnisse zu danken haben.

36 Std.-Katheterurin eine ätherlösliche, daneben eine ätherunlösliche radioaktive Fraktion erhalten werden: aus der Ätherfraktion wurde noch eine dritte Fraktion isoliert. Diese letztere enthielt unverändertes Nicotin; die Natur der beiden anderen Metabolite des Nicotins ist noch unbekannt.

Eine entgiftende Wirkung der Leber auf das Nicotin gilt als gesichert. Experimentelle Untersuchungen verschiedener Autoren zeigten wiederholt, daß bei Zuführung des Nicotins durch das Pfortadersystem die Vergiftung bedeutend gutartiger verlief als nach Inhalation, wo ein sehr großer Teil des Nicotins unter Umgehung der Leber direkt in den großen Kreislauf gelangt. Nach Inhalation finden sich dann im Verhältnis zur aufgenommenen Nicotinmenge auch größere Alkaloidmengen in der Ausscheidung. Diese Schutzwirkung der Leber gegenüber dem Nicotin hat man auf verschiedene Weise zu erklären versucht und sie als Zerstörung, als Ausscheidung oder als Speicherung des Alkaloids gedeutet. FÜHNER⁵ gibt eine Kombination dieser 3 Möglichkeiten an: ein Teil des Nicotins werde vorübergehend in der Leber gespeichert, ein anderer vielleicht bis zur ungiftigen Nicotinsäure oxydiert, ein dritter im Verlauf mehrerer Stunden mit dem Harn ausgeschieden. Daß die Leber wenigstens zeitweilig Nicotin speichern kann, ergibt sich schon aus den Organanalysen bei akuten und chronischen Nicotinvergiftungen. Nach FIESSINGER⁴ werden von der Leber dabei jeweils diejenige Menge zurückgehalten, welche die Maximaldosis überschreite.

Sicherlich spielt auch die Stärke und die Geschwindigkeit der Zuführung eine wesentliche Rolle. Im vorliegenden Falle verteilt sich ja der „Genuß“ der Zigaretten über mehrere Stunden und erfolgt zudem zum Teil gleichzeitig mit Nahrungsaufnahme. Die Resorption vom Magen und Darm aus verläuft langsamer als die durch die Mundschleimhaut⁹; man müßte hier also eine Toleranz annehmen, die dadurch charakterisiert wäre, daß Resorption und Unwirksamwerden im Gleichgewicht stehen. Diese Verhältnisse ähneln denen beim Alkohol: auch dort treten erst toxische Erscheinungen auf, wenn der Abbau mit der Resorption nicht mehr Schritt halten kann.

Zur Frage der Entgiftungsgeschwindigkeit berichten STAUB und AMANN, daß bei intravenöser Dauerinfusion trotz gleicher Konzentration der einfließenden Menge die tödliche Dosis um so größer wird, je langsamer die Infusion verläuft¹⁸.

Der vorliegende klinische Fall veranlaßte uns, im Tierexperiment die Toxicität verfütterten Tabakpulvers im Vergleich zu derjenigen von Tabakinfus und -dekot zu untersuchen. Bekanntlich steigen bei der Herstellung galenischer Zubereitungen aus gleichem Tabakmaterial

Nicotinkonzentration und Toxicität in der Reihenfolge Mazerat-Infus-Dekokt an. Es galt jetzt, die Toxicität unveränderten Tabakpulvers hierzu in Beziehung zu setzen.

Wir benutzten 200 Ratten im Gewicht von 175–225 g in Gruppen zu je 10 Tieren. Sie erhielten durch Schlundsonde feinpulverisierten Tabak bzw. Tabakaufbereitungen. Es wurde der gleiche Zigaretten-tabak mit 0,82% Nicotiningehalt benutzt, welchen sich auch der Patient zugeführt hatte.

Die Untersuchungsergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammen gestellt.

Tabelle 1. Das Verhalten von Ratten bei oraler Tabakzufuhr.

Tabakzufuhr als	Tabak- menge g	Der verwen- dete Tabak enthält an Nicotin mg	Anzahl der Ver- suchs- tiere	Symptome		
				Unruhe	Krämpfe	Tod
Mazerat	0,5	4	10	4	—	—
Infus	0,5	4	20	8	5	2
Infus	1,0	8	20	10	7	4
Dekokt	0,5	4	20	20	9	6
Dekokt	1,0	8	20	20	20	10
Dekokt	1,0	2×4	20	20	9	4
Dekokt	1,0	4×2	20	13	3	2
Suspension in 10% Tylose . .	0,5	4	20	10	4	2
Suspension in 10% Tylose . .	1,0	2×4	20	10	8	3

Nach 24stündiger Nahrungskarenz.

Infus	0,5	4	10	5	4	2
Dekokt	0,5	4	10	10	10	6
Suspension in 10% Tylose . .	0,5	4	10	5	2	2

Bei Anwendung gleicher Mengen Tabak in verschiedenen Zubereitungsformen zeigt sich also die erwartete Steigerung der Toxicität vom Mazerat über den Infus zum Dekokt. Die Toxicität der Tabaksuspension ist etwa der des Infuses gleichzusetzen. Die Verteilung auf mehrere Einzelgaben in stündlichen Abständen erhöht die Verträglichkeit um so mehr, je kleiner die Einzeldosen sind. Das entspricht den von HEUBNER und PAPIERKOWSKI⁹ gemachten Erfahrungen mit reinem Nicotin. Nach 24stündiger Nahrungskarenz fanden wir die Toxicität etwa verdoppelt.

Wir konnten also mit unseren Versuchen zeigen, daß im Tierversuch deutliche Wirkungsunterschiede bei der oralen Verabfolgung verschiedener Tabakzubereitungen bestehen. Für die geringere Toxicität von reinem Tabak dürfte die Resorptionsverzögerung im Magen und Darm verantwortlich sein. Das im Tabak an verschiedene Säuren gebundene Nicotin bedarf zunächst der Abspaltung und Aufschließung, was schon

eine Verzögerung ausmachen dürfte. PYRIKI gibt an, daß im sauren Milieu (Magensaft!) die Nicotinsalzteilchen nur schwer die lipoidhaltigen Zellgrenzmembranen durchdringen können¹⁶. Je größer aber die Verzögerung der Aufnahme ist, um so eher kann der Abbau mit der Resorption Schritt halten, so daß auch bei Anwendung hoher Tabakdosen die Toxizität niedriger bleiben kann. Bei der Zuführung reinen Nicotins erfolgt die Resorption schneller, so daß bei hoher Dosierung die Abbaumechanismen diesem plötzlichen Angebot erliegen müssen. Hiermit ist das Ausbleiben toxischer Erscheinungen bei der oralen Verabfolgung hoher Tabakdosen zu erklären, die dagegen bei der Verabfolgung äquivalenter Nicotindosen in aufgeschlossener Form auftreten.

Die bisher allgemein zu 60–80 mg angenommene tödliche Nicotindosis dürfte demnach für die orale Zufuhr von Tabak nicht zutreffen und wird wahrscheinlich wesentlich höher anzunehmen sein, abgesehen von dem im Einzelfall zu erwägenden Anteil der Gewöhnung.

Zusammenfassung.

Es wird über einen Patienten berichtet, der sich täglich mindestens 80 mg Nicotin durch Verzehren von Zigaretten tabak zugeführt hat, ohne daß Schäden zu beobachten waren. Das Ausbleiben toxischer Erscheinungen wird neben der Gewöhnung der durch die verlangsamte Resorption des Nicotins aus dem Tabak bedingten Wirkungsverzögerung zugeschrieben.

Literatur.

- ¹ BODNAR, J., et L. NOVAK: *Revue internat. Tab.* **29**, 33 (1954). — ² EICH-HOLTZ, F.: *Lehrbuch der Pharmakologie*. Berlin: Springer 1952. — ³ ESSER, A., u. A. KÜHN: *Fühner-Wielands Slg. Vergift.fälle C* **13**, 4 (1933). — ⁴ FLESSINGER, N.: *Zit. nach LICKINT, Tabak und Organismus*, S. 201. 1939. — FÜHNER, H.: *Medizinische Toxikologie*, S. 175. Stuttgart 1951. — ⁵ GADAMER, I.: *Lehrbuch der chemischen Toxikologie*, S. 616. Göttingen 1924. — ⁶ GADAMER, I.: *Handbuch der Lebensmittelchemie*. Berlin: Springer 1934. — ⁷ HEURNER, W., u. J. PAPIER-KOWSKI: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **188**, 605 (1938). — ⁸ KOBERT, R.: *Lehrbuch der Intoxikationen*, S. 1064. Stuttgart 1906. — ⁹ KOENIG, P.: *Z. Unters. Lebensmitt.* **59**, 407 (1930). — ¹⁰ LEHMANN, K., B.: *Arch. f. Hyg.* **68**, 321 (1909). — ¹¹ LICKINT, F.: *Tabak und Organismus*, S. 187. Stuttgart 1939. — ¹² MENDEL, E.: *Dtsch. med. Wschr.* **1906**, 20. — ¹³ NÄCKE, P.: *Münch. med. Wschr.* **1909**, 50. — ¹⁴ CLOETTA, M., *zit. n. von NOORDEN: Süddtsch. Tabakztg* **43**, 4 (1950). — ¹⁵ PYRIKI, C.: *Pharmazie* **9**, 806 (1954). — ¹⁶ ROBBINS: *New York Med. News* **8**, 26 (1905). *Zit. nach LICKINT.* — ¹⁷ STRAUB, W., u. A. AMANN: *Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol.* **194**, 429 (1940). — ¹⁸ TEDESCHI, R. E., D. R. BENNETT and P., S. LARSON: *Federat. Proc.* **1953**, 372. — ¹⁹ WAHL, F.: *Z. exper. Med.* **10**, 352 (1920). — ²⁰ WERLE, E., u. G. MÜLLER: *Biochem. Z.* **308**, 355 (1941).

W. KAISER, Pharmakologisches Institut der Universität Halle.

Aus dem Institut für gerichtliche und soziale Medizin der Universität Kiel
(Direktor: Prof. Dr. med. W. HALLERMANN).

Vergiftungen mit E 605 (O,O-Diäthyl-O,p-nitrophenyl-thiophosphorsäureester).

Sammelbericht über die bis 1. 1. 55 publizierten und 10 eigene Todesfälle
sowie über die theoretischen Grundlagen der Vergiftung
und der Nachweismethoden.

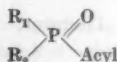
Von

O. PRIBILLA.

(Eingegangen am 5. März 1955.)

I. Einleitung.

Die in den zurückliegenden 20 Jahren stürmisch fortschreitende Entwicklung immer neuer Mittel zur Schädlingsbekämpfung, im internationalen Sprachgebrauch unter dem Begriff der „Pesticide“ zusammengefaßt, brachte es mit sich, daß chemisch völlig neuartige Körperklassen in die Umwelt der zu bekämpfenden Schädlinge und damit auch des Menschen eingeführt wurden. Eine dieser Stoffgruppen umfaßt die von SCHRADER seit 1934 bei den I. G. Farben, Leverkusen, auf Anregung von O. BAYER systematisch bearbeiteten organischen Phosphorsäureester. Dabei wurde 1937 erstmalig eine Verbindung mit deutlich kontakt-insecticider Wirkung des folgenden Schemas aufgefunden:



Von diesem Schema leiten sich im wesentlichen alle weiteren wirksamen Insecticide der Phosphorsäureesterreihe ab.

Der praktische Gebrauch von Insecticiden führt zu außerordentlich schwerwiegenden Problemen biologischer Art. Bei ihrer Anwendung im Pflanzenschutz werden nach DUSIVA nämlich nicht weniger als vier Systeme betroffen: Der Schädling, die Pflanze, die Biocönose (darunter auch Nützlinge, wie z. B. die Honigbiene) und der Mensch. Da es sich außerdem um auch für den Warmblüter äußerst differente Substanzen handelt, konnte es nicht ausbleiben, daß nach ihrer Einführung in den Handel, der zudem noch durch Fehlen bundeseinheitlicher Vorschriften sehr erleichtert wurde, etwa vom Jahre 1949 ab, in zunehmendem Maße zu Vergiftungen des Menschen gekommen ist. Diese Vergiftungen hatten bis etwa Anfang 1954 in Deutschland eigentlich keinen großen Umfang angenommen. Es handelte sich hierbei neben vereinzelt Selbstmorden vor allem um Unglücksfälle oder um gelegentliche gewerbliche Vergiftungen in dem mit Insecticiden umgehenden Personenkreis. Erst nach den sensationell aufgemachten Presseberichten über den Wormser

Mordfall Christa Lehmann, in denen in aller Ausführlichkeit über das benutzte Mordmittel berichtet wurde, schwoll die Zahl der tödlichen Vergiftungen mit Phosphorsäureesterpräparaten in suicidalen Absicht lawinenartig an. Dabei dürfte jedoch die absolute Zahl der Selbstmorde sich nicht erhöht haben, da diese erfahrungsgemäß in etwa konstant bleibt, sondern es ist, wie schon so oft in der Geschichte des Giftselbstmordes, eine Verlagerung auf ein „Mordmittel“ erfolgt. Ein zahlenmäßig exakter Überblick über die bisher in der Bundesrepublik erfolgten tödlichen Vergiftungen läßt sich jedoch nicht geben.

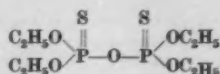
Im eigenen Arbeitsbereich Schleswig-Holstein wurden in der Zeit von 1945 bis zum 30. 9. 54 von den Kriminalpolizeistellen insgesamt 28 Todesfälle gemeldet. Darunter waren 26 Selbstmorde, 1 Mord und 1 Unglücksfall. (Für die Überlassung dieser Zahlen danke ich Herrn Krim.-Oberrat Dr. KORDA vom Landeskriminalpolizeiamt.) Von diesen 28 Fällen konnten 11 im hiesigen Gerichtsmedizinischen Institut chemisch und gutachtlich untersucht werden.

Ziel vorliegender Arbeit ist es, an Hand der Literatur über Chemie, Pharmakologie und Toxikologie der Phosphorsäureesterpräparate und der bisher mitgeteilten Todesfälle ein zusammenhängendes Bild von der E 605-Vergiftung zu geben und die selbst bearbeiteten 11 Fälle auszuwerten. Dabei ist es bei der jetzt schon unübersehbaren Fülle der insbesondere auch ausländischen Literatur auch nicht annähernd möglich, alle Veröffentlichungen zu berücksichtigen. Es soll jedoch der Versuch gemacht werden, die wichtigsten Daten über die Toxikologie sowie die bisher im zugänglich gewordenen Schrifttum gesammelten Todesfälle zu berücksichtigen. Dabei müssen alle Fragen etwa der Theorie der Wirkung auf die Schädlinge usw., deren experimentelle Bearbeitung teilweise zu völlig neuen und ungeahnten biologischen Erkenntnissen geführt hat, außer Betracht bleiben.

II. Der Stoff.

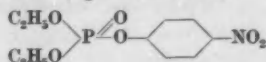
A. Seine Chemie.

Wenn auch heute das Gebiet der organischen Phosphorsäureesterpräparate eng mit dem Namen GERHARD SCHRADER verbunden ist, so waren jedoch auch schon vor der systematischen Bearbeitung dieser Verbindungen gewisse Ansätze zu ihrer chemischen Durchforschung vorhanden. So ist z. B. der schwefelfreie Grundkörper des E 605, das von den Amerikanern „Para-oxon“ genannte O,O-Diäthyl-O,p-nitrophenylphosphat, schon von M. RAPP (vgl. R. HOEFLAKE) dargestellt und beschrieben worden (zit. nach P. MÜLLER und M. SPINDLER). Nur wurde es, ähnlich wie beim DDT, erst 1945 in seiner ausgezeichneten insecticiden Wirkung erkannt. SCHRADER'S Verdienst bleibt es jedoch, das Gebiet der Phosphorsäureesterpräparate als Ganzes seit 1934 durchforscht zu



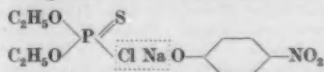
der völlig beständig gegen Wasser und weitgehend beständig gegen Alkalien ist. Er findet heute noch in der Form der „Bladafum“-Dose als Verräucherungsmittel zur Vernichtung der roten Spinne in Gewächshäusern praktische Verwendung.

Die weitere Bearbeitung dieser Stoffklasse führte dann zu dem schon oben genannten O,O-Diäthyl-O-paranitrophenylphosphat, das E 600 (von den Amerikanern Paraoxon) genannt wurde.



E 600 wurde 1944 von KÜCKENTHAL im Laboratorium und 1945 von ANDERSEN und UNTERSTENHÖFER in Freilandversuchen erprobt, wobei sich seine hervorragende Wirkung gegen fast alle bekannten Insekten zeigte (zit. nach SCHRADER). Da die Verbindung bei der toxikologischen Prüfung als zu giftig befunden wurde, mußte von ihrer Verwendung als Pflanzenschutzmittel abgesehen werden. HECHT stellte nämlich fest, daß E 600 durch die menschliche Haut dringt und für Warmblütler außerordentlich toxisch ist (0,6—0,8 mg/kg Maus sind subcutan tödlich). Wegen seiner pharmakologische interessanten Eigenschaften, die dadurch entdeckt worden waren, daß die mit der Verbindung arbeitenden Chemiker Sehstörungen bekamen, wurde es von WIRTH in dieser Richtung weiter bearbeitet. Dabei zeigte sich in seiner pharmakologischen Wirkung große Ähnlichkeit mit dem in der Augenheilkunde viel gebrauchten Physostigmin (Eserin). So konnte die klinische Prüfung erfolgen, die dann 1948 zur Einführung des E 600 unter dem Namen „Mintacol“ in die Therapie des Glaukoms geführt hat.

Der dem E 600 entsprechende Thiophosphorsäureester wurde von SCHRADER in der zweiten Hälfte des Jahres 1944 durch Umsatz von Diäthylthiophosphorsäuremonochlorid mit p-Nitrophenyl-Natrium dargestellt und in der Folgezeit mit E 605 bezeichnet.



Seine Bruttoformel ist $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{PS}$. In reiner Form ist die Substanz eine gelbliche Flüssigkeit, die bei $+6^\circ\text{C}$ kristallin erstarrt. Der Dampfdruck beträgt 0,0006 mm Hg bei 24°C . Der Siedepunkt von E 605 liegt bei einem Druck von 0,6 mm Hg bei $157\text{--}162^\circ\text{C}$. Der errechnete Siedepunkt der Reinsubstanz bei 760 mm Hg beträgt 375°C . Die Löslichkeit in Wasser ist sehr gering, dagegen ist E 605 leicht löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, mit Ausnahme von Petroläther und Kerosene, in denen es praktisch unlöslich ist. In Wasser besteht nur eine äußerst geringe Löslichkeit etwa 1:50000. Das Handelspräparat, bei dem man auf Herstellung von hochgereinigten Estern verzichtet, stellt eine

dunkelbraune ölige Lösung dar, deren Geruch, insbesondere bei längerem Stehen, dumpf-aromatisch bzw. wohl durch Zersetzung mercaptanähnlich (nach Zwiebeln) wird. Das E 605 forte enthält heute 46,7% Diäthylester neben indifferenten Zusätzen zur besseren Emulgierung bei Zubereitung der sehr verdünnten Spritzbrühen. Bei Einführung des Präparates in Deutschland im Jahre 1947/48 war einzelnen der verschieden konzentrierten Zubereitungen der I.G. Farben der für den Warmblütler wesentlich weniger toxische analoge Dimethylester beigemischt. Heute dürften auf dem Inlandsmarkt nur noch Diäthylesterpräparate zu finden sein. Die Literaturangaben hierzu sind wenig einheitlich.

Die im Biologischen Institut der I.G. Farben-Leverkusen im Herbst 1944 von KÜCKENTHAL durchgeführte insecticide Prüfung hatte schon die außerordentlich starke Wirksamkeit des E 605 erkennen lassen, als die Wirren des Kriegsendes eine planmäßige Freilandprüfung unterbrachen. Durch die Beschlagnahme von Patenten und die Befragung der Fachleute in den sog. „Interrogation-Camps“ wurden die Unterlagen den Amerikanern bekannt, die übrigens nach H. R. CHAMBERLIN bei ihrem Vormarsch nach Osten in Europa zu seiten der Eisenbahnen Stapel von Zylindern gefunden hatten, die sie zunächst für „Nervengas“ hielten, das die Deutschen glücklicherweise nicht gebraucht hätten. Die Prüfung durch den amerikanischen „Warfare chemical service“ ließ jedoch den wahren Inhalt erkennen. So kam es denn, daß in Deutschland in jahrelanger Forschungsarbeit entwickelte Insecticide eher in Amerika auf den Markt kamen, als im Lande ihrer Entdeckung, und zwar schon etwa 1946. Der amerikanische Name für E 605 wurde Parathion. Die Einführung in Deutschland erfolgte dann 1948/49.

An Handelspräparaten und Bezeichnungen möchte ich folgende in einer Tabelle aufführen, wobei die des Auslandes nur der Übersicht halber mit aufgeführt seien, da sie in der Literatur immer wieder einmal auftauchen (zit. nach G. VOGEL und H. R. CHAMBERLIN):

Tabelle 1.

Präparat	Hersteller	Wirkstoff
E 605	Farbwerke Bayer	Diäthylester mit indifferenter Trägermasse
E 605 Folidol . .	Farbwerke Bayer	7—10% davon 80% Dimethyl- und 20%
E 605 f 3	Farbwerke Bayer	35% Diäthylester
E 605 forte . . .	Farbwerke Bayer	Handelsware rund 50% Diäthylester
E 605-Wirkstoff .	Farbwerke Bayer	Nicht rein im Handel 100% Diäthylester
Pox-Präparate .	Firme Borchers	Nicht näher bekannte Mengen Diäthylester.

Die genannten Präparate sind in den verschiedensten Zubereitungen im Handel. so E 605-Staub und Pox-Staub in Gebinden von 200 g bis zu 25 kg (!).

Die Flüssigpräparate sind zur Selbsterstellung der Spritzbrühen bestimmt und befinden sich in folgenden Stückelungen am Markt, wobei für das Inland nur noch Diäthylester enthaltende Chargen ausgeliefert werden. Die seit 1949 nicht mehr hergestellten Folidolzubereitungen befinden sich bei den Einzelhändlern unter Umständen jedoch noch am Lager.

E 605 forte:

Packung zu	1 Ampulle von 1,5 ml
" "	5 Ampullen von 1,5 ml
" "	15 ml
" "	100 "
" "	250 "
" "	1000 "

E 605 Staub:

200 g bis 25 kg.

Anwendung finden die Flüssigkeitspräparate in großen Verdünnungen als Spritz- und Gießbrühen.

E 605 — Folidol in 0,1—0,25%-Lösung,

E 605 — forte in 0,015—0,035%-Lösung.

In Amerika und dem europäischen Ausland sind für Handelspräparate des generell „Parathion“ genannten Diäthyl-p-nitrophenylthiophosphorsäureester folgende in Gebrauch:

Amerika:

*Handelsparathion**Zusammengesetzte Insecticide*

Alkron	Aphamite	Lethalsire G 54	Penphos
Niran	Corothion	Mackothion	Phos Kit
Thiophos	Edco 15	Paradust	Plantthion
	Genithion	Paraphos	Vapophos
	Kilphos		

England:

Parathion und E 605.

Frankreich:

Sulphos und SNP.

Über die genaue Zusammensetzung der ausländischen Präparate ließ sich nichts Näheres in Erfahrung bringen, doch sei darauf hingewiesen, daß es sich bei „Plantthion“ um ein Spraypräparat handelt, das 10% Parathion und 90% Methylchlorid enthält und durch die feine Vernebelung einer so hohen Wirkstoffkonzentration besonders gefährlich ist.

Der Umfang der Produktion an E 605-Wirkstoff geht daraus hervor, daß allein von den Farbwerken Bayer im Jahre 1948 2000 Tonnen des 2%igen Pulvers ausgeliefert wurden (HAGEN und REINL) und daß die Weltproduktion an reinem Wirkstoff 1952 bereits 3000 Tonnen betrug.

Seine weite Verbreitung wurde durch seine leichte Zugänglichkeit für jedermann gefördert, da es bald nach seiner Einführung üblich wurde, E 605 über Düngemittel- und Samenhandlungen, Drogerien, Siedler- und Kleingärtnerverbände, landwirtschaftliche Genossenschaften usw. abzugeben. Zudem war die Form der Verpackung anfangs nicht gerade geeignet, Verwechslungen zu vermeiden, da z. B. die 15-ml-Flaschen gewöhnliche Medizinfläschchen mit Schraubverschluß waren, wie in einem unserer unten näher geschilderten Fälle. Hinsichtlich der Lückenhaftigkeit der gesetzlichen Bestimmungen über die Abgabe derartiger Präparate sei auf die Arbeit von A. FÖRSTER verwiesen. In Schleswig-Holstein erfolgte in Anknüpfung an die P.V.O. über den Handel

mit Giften (Preuß. P.V.O. vom 11. 1. 38) durch eine Ergänzungsverordnung vom 8. 12. 52 die Aufnahme der Insecticide der Phosphorsäureesterreihe in die Abt. I der genannten Verordnung, wobei einer unseres Erachtens sinnvoller Bundesregelung vorgegriffen wurde. Die Verpackungen sind jedoch seitens der Farbenfabriken Bayer erfreulicherweise nach einer Reihe von tragischen Verwechslungen ab Ende 1953 in etwa im Sinne der P.V.O. über den Verkehr mit giftigen Pflanzenschutzmitteln vom 13. 2. 40 (RGBl. 1940, I, S. 349) geändert worden.

B. Die Analytik des E 605.

Zur Analytik der Phosphorsäureesterpräparate bietet im Spezialfalle des Diäthylparanitrophenylthiophosphats das Molekül selbst mehrere Ansatzpunkte. Einmal hat man in der Nitrogruppe des Phenylrestes eine Möglichkeit des Nachweises, andererseits läßt sich nach Verseifung die Verbindung aus ihren Bruchstücken erkennen.

So veröffentlichten denn im August 1948 P. R. AVERELL und M. V. NORRIS ihre Methode, das E 605-Molekül nach Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe zu bestimmen. Sie griffen dabei zurück auf eine von A. C. BRATTON und E. K. MARSHALL angegebene Methode zur Bestimmung von Sulfonamiden. Sie besteht darin, die durch Reduktion aus der Nitrogruppe entstandene Aminogruppe zu diazotieren und mit Naphthyläthylendiamin zu einem violettblauen Farbstoff zu kuppeln. Der gebildete Farbstoff hat sein Maximum der Extinktion bei $555 m\mu$. Die Konzentrations-Extinktionskurve folgt dem BEERSchen Gesetz. Mit dieser Methode ist es möglich, noch wenige Gamma E 605 exakt quantitativ zu bestimmen. Bei dieser Methode stört evtl. aus freiem Paranitrophenol entstehender Farbstoff nicht, da dieser ein Absorptionsmaximum bei $585 m\mu$ besitzt und sich außerdem erst nach längerem Stehen entwickelt. Bei Verwendung eines Spektrophotometers mit Monochromator läßt sich ja außerdem die Identität des entstandenen Farbstoffes leicht prüfen. Die Verfasser wandten ihre Methode auf den Nachweis von E 605 bzw. Parathion im pflanzlichen Material an, wobei sie dieses mit Benzol extrahierten.

Zur Analyse der Handelspräparate sind dann späterhin eine ganze Reihe von Methoden angegeben worden, die den Weg über die Spaltung des Esters und die quantitative Bestimmung des dabei entstehenden Paranitrophenols gingen. So zeigten J. A. A. KETELAAR und J. E. HELLINGMAN einen Weg, etwa im Handelsprodukt vorhandenes freies Paranitrophenol zu extrahieren, und zwar so, daß der Parathionester dabei nicht gespalten wird. Dies gelang dadurch, daß bei einem p_H von 10–10,5 gearbeitet wird, wobei bei Verwendung von aliphatischen Aminen im Isopropylalkohol-Benzol-Wassergemisch als Puffer, der zudem noch den Vorteil klarer Lösungen bietet, zunächst nur das freie Paranitrophenol bestimmt wird, das bei diesem p_H ionisiert ist und damit eine gelbe Farbe mit einem Maximum von $405 m\mu$ aufweist. Anschließend wird der eigentliche Ester verseift und wiederum aus dem entstehenden Paranitrophenol bestimmt.

Eine im Prinzip gleichartige Methode ist auch die von K. O'KEEFE und P. R. AVERELL. Diese Verfasser bestimmen ebenfalls zunächst das freie Paranitrophenol. Durch Reduktion des dann noch vorhandenen unveränderten Parathions zur Aminoverbindung und anschließende Titration der NH_2 -Gruppe mit Natriumnitritlösung bestimmen sie dann das unveränderte Parathionmolekül.

In Deutschland wurde dann von M. SCHÖNAMSCHUBER eine Methode mitgeteilt, die es erlaubt, im Handelspräparat enthaltene freie Säure, freies Paranitrophenol, die isomere Verbindung O,S-Dialkyl-O-p-nitrophenylphosphat und endlich den reinen Wirkstoff nebeneinander zu bestimmen, wobei die Titration der einzelnen Substanzen auf potentiometrische Weise erfolgt. Man verbraucht zur Analyse dabei etwa 0,5–2 g aktive Substanz zur ganzen Bestimmung, was den Vorteil eines günstigeren Umrechnungsfaktors als bei den Mikromethoden, bei denen man ja in großen Verdünnungen arbeiten muß, mit sich bringt. Es besteht dann noch die Möglichkeit, die von C. V. BOWEN und F. I. EDWARDS angegeben wurde, das Reduktionspotential der NO_2 -Gruppe des Moleküls zur Aminogruppe polarographisch zu bestimmen, eine Methode, die sich in Deutschland offenbar nicht eingebürgert hat. In neuerer Zeit haben dann R. L. METCALF und R. B. MARCH eine sehr schöne Methode zur Papierchromatographie von unverändertem Parathion und ähnlichen Phosphorsäureestern angegeben. Sie gestattet, durch Chromatographie der zunächst unverseiften Verbindungen auf mit Silicon 550 getränktem Papier sogar auch die S-Phenyl- und S-Äthyl-Isomeren des Diäthylparanitrophenylthiophosphats und seine schwefelfreie Grundsubstanz Paraoxon (E 600) nebeneinander zu bestimmen. Sichtbar gemacht werden die mit verschiedenen Rf-Werten laufenden Verbindungen durch Verseifung und Sichtbarmachung des abgespaltenen Paranitrophenols durch alkoholische Kalilauge. Hierbei ist es möglich, noch 0,1 γ Paranitrophenol sichtbar zu machen. Der Phosphoranteil kann — sofern es erforderlich ist — nach Verseifung durch Anfärbung mit Molybdänblau bestimmt werden. Außerdem kann man die insecticide Wirkung der verschiedenen Substanzen durch Ausschneiden der Flecke auf dem Papier derart nachweisen, daß man das Papierstückchen zu einer Röhre formt, in die man Fliegen einsetzt und die Todesrate bestimmt. Mit letzterer Methode, die auch auf biologisches Material Anwendung finden kann, konnten wichtige Stoffwechselfragen des E 605 bearbeitet werden, über die weiter unten noch zu berichten sein wird.

Für unsere engere Fragestellung müssen nun alle die in der Literatur niedergelegten Methoden des E 605-Nachweises Erwähnung finden, die an biologischem, vor allem auch Leichenmaterial, durchgeführt werden können. So wurde schon 1951 von J. T. MOUNTAIN, A. ZLOTOLOW und GR. T. O'CONOR eine Methode angegeben, ein Stoffwechselprodukt des Parathions, nämlich Paranitrophenol, im Urin nachzuweisen. Das Auftreten dieses Stoffwechselproduktes nach intravenöser Parathionzuführung im Urin war im gleichen Jahr von J. F. GARDOCKI und L. W. HAZLETON angegeben worden. Die Methode besteht darin, daß der Urin mit alkalischem Bleiacetat und Natriumhydrophosphat behandelt und dann zentrifugiert wird. Der Abguß wird mit Citronensäure angesäuert und mit einer Äther-Isoamylalkoholmischung (100 ml Äther, 1,5 ml Isoamylalkohol) extrahiert. Das Paranitrophenol wird mit n-Natronlauge ausgeschüttelt, die Lösung mit Citronensäure neutralisiert und die Nitrogruppe mit Titantrichlorid zu Paraaminophenol reduziert. Dieses wird erneut mit der Äther-Amylalkoholmischung bei pH 7–8 extrahiert, mit

0,1 n-Salzsäure verdünnt und photometrisch als Indophenolblau bestimmt. Die quantitative Bestimmung erfolgt bei 620 $m\mu$. Eine ausgedehnte Anwendung dieser Methode war in Amerika schon seit 1951 zur Kontrolle der Arbeiter in Fabriken, die Parathion herstellen, bzw. von Leuten, die dieses Spritzmittel in großem Umfang anwendeten, erfolgt. Kürzlich hat — fußend auf diesen Arbeiten — S. v. EICKEN diese Methode etwas modifiziert und auch in Deutschland allgemein bekanntgemacht. Es sei hier jedoch erwähnt, daß DROPMANN auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche Medizin im Oktober 1953 in Bonn, also ein Jahr früher, über Anwendbarkeit dieser Methode auch zur Untersuchung von Leichenmaterial berichtet hat. Die untere Erfassungsgrenze wird von v. EICKEN mit 0,025 mg-% Paranitrophenol angegeben.

Von W. SCHWERD und G. SCHMIDT wurde eine Nachweismethode von E 605 im Blut angegeben, die darin besteht, daß man Blut mit 20%iger Trichloressigsäure enteiweißt und das klare farblose Filtrat mit 33%iger Natronlauge versetzt. Bei Anwesenheit größerer Mengen E 605 (bzw. doch wohl auch seines Abbauproduktes Paranitrophenol!) im Blute tritt bereits in der Kälte eine schwache Gelbfärbung auf. Beim Kochen wird diese wesentlich intensiver. Diese Nachweismethodik beruht im wesentlichen also auch auf dem Paranitrophenolnachweis und ist im übrigen natürlich niemals spezifisch, da auch normales Blutserum unter Umständen einmal eine Gelbfärbung geben kann. Sie hat jedoch zusammen mit den ganzen Umständen etwa eines Vergiftungsfalles durchaus den Wert einer rasch auszuführenden Vorprobe. Dabei konnte v. EICKEN bei ihren Versuchen, in denen sie zu Blut 50—500 γ /ml E 605 zusetzte, jedoch zeigen (l. c.), daß nur ein geringer Teil des E 605 im Trichloressigsäurefiltrat wiedergefunden wird, und außerdem nach Vergiftung von Kaninchen mit der hohen E 605-Dosis von 20 mg/kg per os im Blut der Nachweis nicht geführt werden konnte. Auch wir konnten bei einzelnen unserer Vergiftungsfälle den Nachweis nicht bekommen, da besonders bei längerem Ablauf bis zum Tode die im Blute noch vorhandene Menge des E 605 zu klein ist.

J. BREINLICH untersuchte anläßlich eines Vergiftungsfalles die Möglichkeiten der Analyse der Insecticide mit Nitrophenolstruktur näher. Er empfiehlt so vorzugehen, daß man den Wirkstoff nach Enteiweißung der Organansätze mit Trichloressigsäure über das bei Verseifung mit Natronlauge entstehende Nitrophenolnatrium bestimmt. Außerdem könne man noch nach AVERELL und NORRIS bestimmen. Er gibt dabei eine Vereinfachung letzterer Methode an, indem er mit alkoholischer Thymol-lösung kuppelt. Er weist dann weiterhin auf die Möglichkeit hin, aus dem Trichloressigsäurefiltrat das E 605 auszuschütteln und zu verseifen.

Nach Vertreiben des Diäthylthiophosphats, dem anderen Bruchstück der Verseifung mit Wasserdampf in alkalischem Milieu, kann man dann das P-Nitrophenol isolieren und mikrochemisch identifizieren. Dabei könne man mit dem Schmelzpunkt von 113° (KOFLER) und, wenn genügend Material vorhanden sei, durch Darstellung der entsprechenden Benzoylverbindung die gefundene Substanz charakterisieren. Weiterhin könne man das Trichloressigsäurefiltrat veraschen und Phosphor und Schwefel nachweisen. Eventuell käme auch eine Bestimmung der Alkoxygruppen nach ZEISEL in den Extrakten in Frage. Wenn man die Enteiweißung der Organe mit Natriumwolframat-Schwefelsäure vornimmt, kann man auch noch insecticidwirksame Extrakte gewinnen, was im Fliegentest geprüft wird. Hierbei ist jedoch zu bedenken, daß der Wirkstoff durch die Körperpassage eine Isomerisierung in biologisch weniger oder unwirksame Verbindungen erfahren kann. Es sei hier vermerkt, daß die Bestimmung über das Nitrophenol in der von BREINLICH geschilderten Form doch schon größere Giftmengen im Untersuchungsmaterial voraussetzt.

Ebenfalls auf dem Prinzip der Isolierung und Ausmessung des Nitrophenolanteiles des E 605 basiert die Methode von E. PFEL und H. J. GOLDBACH, die diesen nach Papierchromatographie identifizieren. Dabei gehen sie so vor, daß das Organmaterial mit weinsauerm Alkohol kalt extrahiert wird und der Extrakt unter Zusatz von Lange auf dem Wasserbad eingedampft wird. Dabei tritt die Verseifung ein. Dann wird nach dem Ansäuern das Nitrophenol mit Äther extrahiert. Nach Trocknen und Abdunsten des Äthers wird nun der Rückstand in wenig Ammoniak aufgenommen und aufsteigend auf Filterpapier SS Nr. 2043 b chromatographiert. Als bewegliche Phase dient hierbei ein Äthanol-Ammoniak-Wassergemisch im Verhältnis 80:4:16. Man kann auch andere Gemische verwenden, die aber nicht so schnell laufen, jedoch kleinere Flecke ergeben. Nach beendeter Chromatographie werden die Rf-Werte bestimmt und die Flecke eluiert und spektrophotometrisch gemessen. Man läßt am besten immer einen Kontrollfleck von Nitrophenol-Na mitlaufen und wird so unabhängig von der sonst absolut notwendigen Temperaturkonstanz. Die Rf-Werte werden dann eben nach dieser Kontrolle verglichen. Dabei ist weiter zu berücksichtigen, daß man auch bei längerer Elution nicht alles Nitrophenol aus dem Papier herauslösen kann. Es sind also Eichflecke anzulegen. Man erhält aber zumindest qualitativ und annähernd quantitativ gute Ergebnisse.

E. PFEL hat übrigens auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche Medizin in München 1952 eine säulenchromatographische Methode mitgeteilt, die es erlaubt, den unveränderten Wirkstoff aus Leichenmaterial zu isolieren. Dabei werden die Leichenteile mit Alkohol

extrahiert, der Extrakt im Vacuum zur Trockne gebracht und der Rückstand mit trockenem Benzol aufgenommen. Es wird über NaCl getrocknet und anschließend an eine benzolfeuchte Aluminiumoxydsäule (BROCKMANN) adsorbiert. Dabei findet sich das Diäthylparanitrophenylthiophosphat als gelber Ring am oberen Rand der Säule, während die Verunreinigungen sich erst weiter unten befinden sollen. Man kann die obere Zone mit saurem Äther herauslösen und anschließend nach AVERELL und NORRIS bestimmen. Aber auch dieses Verfahren setzt wohl schon etwas größere Giftmengen voraus. Deshalb kam PFEL auch später auf sein zweites Verfahren, der Papierchromatographie, die ja mit wesentlich geringeren Mengen — Gamma! — Substanz zu arbeiten erlaubt. Zudem bin ich der Meinung, daß bei der Säulenchromatographie an Aluminiumoxyd gewisse Verluste durch Verseifung des Esters am Oxyd auftreten können. Bei der Papierchromatographie wird außerdem auch gleichzeitig das schon zum Nitrophenol abgebaute E 605 mit-erfaßt.

Auch W. VÖLKEN weist auf die Nachweismöglichkeit des E 605 vor allem in Mageninhalt über das Nitrophenol hin, das er mikrochemisch und nach Reduktion zum Amin colorimetrisch identifiziert. Aus seiner Arbeit ist die Angabe von Interesse, daß E 605 noch bis zu einer Verdünnung von 1:1000 nach Unterschichtung mit konzentrierter Schwefelsäure diese intensiv blaugrün, dann schön ultramarinblau färbt. Diese Reaktion sei auf den in den Handelspräparaten vorhandenen Lösungsvermittler zurückzuführen. Auch wir haben in einzelnen Fällen vor allem an den Extrakten aus Mageninhalt diese Reaktion positiv erhalten. Sie hat naturgemäß nur die Bedeutung einer Vorprobe, da sich die Lösungsvermittler je nach der Herstellerfirma ändern dürften. VÖLKEN gibt dann als biologisches Testobjekt die Kellerrassel an, die er mit den zu prüfenden Extrakten bestreicht.

Etwa gleichzeitig veröffentlichten H. KAISER und W. LANG eine Bestimmungsmethode für E 605 im Blut. Diese basiert auf dem Verfahren von AVERELL und NORRIS, das auf das Trichloressigsäurefiltrat des mit Wasser 1 + 4 verdünnten Blutes Anwendung findet. Dabei wird die Trichloressigsäure heiß zugegeben, ein Verfahren, das nach eigenen Untersuchungen nicht so gut ist wie die kalte Enteiweißung. Die Messung erfolgt gegen einen mit Blutfiltrat und den Reagentien ohne Reduktion durchgeführten Leerwert. Die Verfasser haben bei Ausmessung der aus reinem E 605 bei dem geschilderten Verfahren entstehenden Färbung und der aus dem Blute bei E 605 entstehenden Unterschiede im Absorptionsmaximum gesehen. Der sog. „Blutnitrokörper“ soll dabei jedoch nicht durch Mischung der bei Reduktion, Diazotierung und Kuppelung mit Naphthyläthylendiamin aus Diäthylparanitrophenylthiophosphat entstehenden Farbe mit einer aus evtl. vorhandenem Nitrophenol bzw. Aminophenol sich entwickelnden entstanden sein. Sie äußern vielmehr die Vermutung, daß der „Blutnitrokörper“ sich von einem S-Äthylisomeren des E 605 ableite, das auch bei längerer Erhitzung des Wirk-

stoffs entsteht. Wir haben bei unseren Versuchen bei Ausmessung der Spektren mit dem monochromatisch arbeitenden „Unicam“-Spektrophotometer niemals solche Unterschiede beobachten können, worauf im einzelnen weiter unten noch einzugehen sein wird. Nach den Mitteilungen von KAISER auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche Medizin in Kiel, Oktober 1954, soll eine solche Farbdifferenz auch nur bei Blutfiltraten zu bemerken sein. Im übrigen arbeitet auch KAISER nach seinen mündlichen Mitteilungen heute weitgehend papierchromatographisch, wobei er ähnlich wie METCALF und MARCH die einzelnen Isomeren des E 605 getrennt hat. Die restlose Klärung der von KAISER angeschnittenen Fragen ist vorläufig noch offen. KAISER weist weiter auf eine eventuelle Störmöglichkeit des genannten Nachweises hin, wenn etwa Chloramphenicol oder sonstige kernständige Nitrogruppen im Untersuchungsmaterial vorhanden sein können. Dann muß natürlich weiter bei Vorhandensein von Stoffen mit kernständigen Aminogruppen schon der Blindwert positiv ausfallen. Bisher dürften derartige Störungen jedoch kaum eine Rolle gespielt haben, da man bei der toxikologischen Analyse meist doch den Sektionsbefund und das klinische Bild vor Augen hat und zudem andere Sicherungsmöglichkeiten für den Befund bestehen.

G. VOGEL schaltete vor die Bestimmung des E 605 aus Leichenteilen zur Isolierung eine Wasserdampfdestillation beim p_H 6. Aus den Destillaten extrahiert er mit Benzol den Wirkstoff, χ dann nach Verdampfen des Benzols und Aufnehmen in Alkohol nach der Originalmethode von AVERELL und NORRIS bestimmt wird, bei Messung gegen einen Leerwert aus dem gleichen Material ohne Reduktion.

Auch G. SCHMIDT teilte auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für gerichtliche Medizin in Kiel im Oktober 1954 mit, daß eine vorherige Wasserdampfdestillation der Leichenteile zwar die Ausbeuten verringere, aber zu reineren Extrakten führe, die sogar die direkte Aufnahme der Extinktionskurven des unveränderten Diäthylparanitrophenylthiophosphats in Alkohol erlaubten¹. Im übrigen arbeitet auch er nach AVERELL und NORRIS und isoliert zusätzlich nach Verseifung das Nitrophenol.

Die direkte Aufnahme der Absorptionskurve des E 605 im UV-Licht ist natürlich eine außerordentlich elegante Methode, die sicherlich neben den bisher erprobten ihren Platz erobern wird. Sie ist aber an das Vorhandensein von Hochleistungspektrophotometern gebunden und bleibt daher nur wenigen Instituten vorbehalten.

An biologischen Bestimmungsmethoden wurde von C. KOCHER, W. ROTH und J. TREBOUX eine Möglichkeit angegeben, bei der noch Spuren von Insecticiden, also auch E 605, nachweisbar sein sollen. Dabei wird

¹ Inzwischen erschien noch die Arbeit von F. FRETWURST und W. NAEVE, Arch. f. Tox. 15, 185—190 (1955), die ähnliche Befunde mitteilt.

das Untersuchungsmaterial mit wasserfreiem Natriumsulfat verrieben und das trockene Pulver 12 Std mit Äther im Extraktor extrahiert. Der Äther wird dann verdampft und der Rückstand in Alkohol aufgenommen. Dann wird in Verdünnungsreihen bei Kontrolle gegen gleichartiges, nicht insecticidhaltiges Material an *Daphnia pulex* DE GEER oder ähnlichen Species quantitativ ausgetestet. Als Maß gilt hierbei der prozentuale Anteil an schwimmfähigen Tieren (bei gleicher Temperatur). Bei dieser Methode soll es möglich sein, wesentlich geringere Mengen Insecticid nachzuweisen als auf chemisch-analytischem Wege.

Auf die sonst noch in der Literatur niedergelegten, mehr indirekten histologischen bzw. physiologisch-chemischen Methoden, die eine E 605-Vergiftung am Menschen zu diagnostizieren erlauben, wird weiter unten eingegangen.

Zusammenfassend läßt sich bei Betrachtung der bisher bekanntgewordenen chemischen Nachweismethoden feststellen, daß diese im wesentlichen auf 2 Prinzipien beruhen:

1. Dem Nachweis von unverändertem Diäthylparanitrophenylthiophosphat über die Reduktion der Nitrogruppe zur Aminogruppe und anschließender Diazotierung und Kupplung zu einem Azofarbstoff.

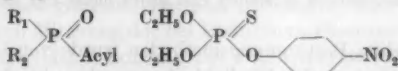
2. Der Verseifung der Substanz mit nachfolgender Identifizierung des entstehenden Nitrophenols auf mikrochemischem Wege bzw. seiner quantitativen Bestimmung.

Dazu kommt in jüngster Zeit die direkte Aufnahme des Ultraviolett-spektrums der isolierten Wirksubstanz¹.

Daneben spielen die biologischen Methoden, die auf dem Nachweis insecticider Wirkung von gereinigten Materialextrakten beruhen, für die praktische Humantoxikologie eine geringere Rolle.

C. Die Pharmakologie des E 605 im Tierversuch.

Nach SCHRADER zeigen Phosphorsäureverbindungen eine kontakt-insecticide Wirkung, „wenn am Zentralatom Phosphor neben doppelt gebundenem Sauerstoff zwei gleiche oder verschiedene Substituenten (Alkoxyl-Gruppen oder der Rest einer sekundären Base) vorhanden sind und außerdem am Zentralatom Phosphor noch eine saure Gruppe anorganischer oder organischer Herkunft gefunden wird“. Dies entspricht dem schon eingangs zitierten Formelschema:



Hierzu gehört auch das E 605, wie leicht einzusehen ist.

¹ Auch die U. R.-Spektrophotometrie ist zur Identifizierung des E 605 aus Leichenmaterial geeignet; s. J. DERKOSCH, M. JANSCH, R. LEUTNER und F. X. MAYER: Mh. Chem. 85, 684—692 (1954). Diese Arbeit wurde erst bei Korrektur zugänglich.

Der biologische Wirkungsmechanismus dieser Stoffgruppe ist im wesentlichen bereits 1939—1943 aufgeklärt worden: GROSS in Elberfeld, GREMEL in dem von WIRTH damals in Berlin geleiteten Institut, ADRIAN, FELDBERG und KILBY in England haben fast gleichzeitig, aber unabhängig voneinander, festgestellt, daß diese Phosphorsäureester die Cholinesterasen stark hemmen, also ähnliche Wirkungen wie die Physostigmingruppe zeigen. Während nun diese Cholinesterasewirksamkeit von TEPP schon länger bekannt war, wurde die des Hexaäthyltetraphosphats von K. P. DU BOIS und G. H. MANGUN (zit. nach DUSTIVA) erst 1947 aufgezeigt. Bald darauf erschien die für die Wirkung des Diäthylparanitrophenylthiophosphat grundlegende Arbeit von K. P. DU BOIS, J. DOULL, P. R. SALEKNO und J. M. COON, die diese Autoren zum Teil im Auftrage der Medical Division, Chemical Corps, U. S. Army, durchführten und in der sie wohl erstmalig die pharmakologische Wirkung des E 605 am Warmblüter und auf das Cholinesterasesystem ausführlich beschrieben. Vorher hatte J. HOFFMANN in Düsseldorf auf der Pharmakologentagung 1948 mehr über die allgemeine Toxizität des E 605 berichtet. Dabei führte er u. a. aus, daß das E 605 als Kontaktgift aufgenommen werde und als Krampfgift über das Zentralnervensystem wirke. Gegenüber niederen Organismen, insbesondere Insekten, sei es stärker toxisch als DDT. Das gleiche gelte für den Warmblüter, von dem es auch leicht percutan aufgenommen werde. Es gelte für das E 605 die Regel, daß seine Toxizität mit der phylogenetischen Entwicklungsstufe der Tiere zunehme. Einzeller, z. B. Opalinen (das sind Froschparasiten), Würmer und Schnecken seien am wenigsten empfindlich. Fleischfressende Käfer sind rund zehnmal empfindlicher als Arten mit reiner Kohlenhydraternährung. Krampferzeugend wirke die Verbindung nur bei Warmblütern und bei fleischfressenden Arthropoden. An Fröschen und KH-ernährten Insekten wirke sie nur lähmend.

Bevor nun die Wirkung des E 605 auf das Cholinesterasesystem näher besprochen werden soll, ist es notwendig, etwa näher auf dieses Fermentsystem einzugehen.

Im Gewebe der Wirbeltiere kommt neben Lipasen und Esterasen ein von ABDERHALDEN und PAFFRATH beschriebenes Enzym vor, das Cholinester besonders leicht spaltet. Die Existenz einer solchen, das Acetylcholin spaltenden spezifischen Esterase war bereits 1914 von H. H. DALE (zit. nach R. H. S. THOMPSON) im Blut angenommen worden. Jedes Gewebe enthält eine eigene Cholinesterase, die auf Grund ihrer Wirkungsstärke und Substratspezifität unterschieden werden. Seit B. MENDEL und H. RUDNEY (zit. nach THOMPSON) unterscheidet man zwischen einer echten Cholinesterase und einer Pseudocholinesterase. Die „echte Cholinesterase“, die in den Erythrocyten und im Nervensystem auftritt, sollte 1. nur Cholinester hydrolysieren, 2. durch hohe Konzentrationen von Acetylcholin zum Teil unwirksam gemacht werden und 3. Acetyl- β -methylcholin hydrolysieren, aber nicht Benzoylcholin. Die Pseudocholinesterase dagegen, die im Serum und im Pankreas gefunden wird, soll Cholin- und Nichtcholinester hydrolysieren, 2 die größte Wirksamkeit bei hohen Acetylcholinkonzentrationen haben und 3. Benzoylcholin, aber kein Acetyl- β -methylcholin hydrolysieren. Gegen diese Klassifizierung sind bedeutende Einwände erhoben worden, sie kann aber nach THOMPSON dann beibehalten werden, wenn man hiermit Unterschiede in der Wirkung substratspezifischer Inhibitoren, und um solche handelt es sich ja bei den Phosphoresterabkömmlingen, ausdrücken will. Eine Analyse der menschlichen Serumcholinesterase, also einer Pseudocholinesterase (E. J. COHN, zit. nach L. J. VORHAUS und R. M. KAEK) hat dabei ergeben, daß sie wahrscheinlich ein Mucoprotein mit einem Molekulargewicht von annähernd 165000 ist, das mit einer Plasmaproteinfraktion IV, 6 nach COHN, 95% α_2 -Globulin und 5% Albumin verbunden ist. Es wird angenommen, daß die Leber als einzige Bildungsstätte des Serumcholinesterasemoleküls anzusehen ist und daß sie wahrscheinlich parallel mit dem Albumin-

molekül gebildet wird. Die Lebensdauer des Moleküls konnte zu 28 Tagen bestimmt werden, eine Zeit, die mit der bei Versuchen mit radioaktivem Albumin für dessen Molekül ermittelten übereinstimmt. VORHAUS und KARK kamen zur Annahme dieses Wertes durch Versuche mit Di-isopropyl-fluorophosphat, das die Cholinesterase irreversibel zu hemmen vermag, so daß die Zeit bis zur vollständigen Wiederkehr des alten Cholinesterasewertes im Serum durch die vollständige Neubildung derselben in der Leber bedingt ist.

Nach R. H. S. THOMPSON, der ausführlich über die Cholinesterasen berichtete, kann man die Gewebe der Ratte hinsichtlich ihrer Cholinesterasen in 3 Gruppen einteilen:

A. Gewebe mit vorwiegend oder ausschließlich echter Cholinesterase sind Gehirn, Skelettmuskeln und Nebennieren.

B. Gewebe, die beide Cholinesterasen in annähernd gleichem Maße enthalten, sind Magen, Leber, Lungen und Speicheldrüsen.

C. Gewebe mit vorwiegend Pseudocholinesterase sind Herz, Darmmuskulatur und -schleimhaut, Haderiandrüse und Haut.

Die Pseudocholinesterasemengen des Herzens (Vorhof und Kammer) und des Darmes sind auffallend hoch. Bei der Ratte scheint es, daß diejenigen Gewebe, in denen Acetylcholin eine nicotinähnliche Wirkung entfaltet (das heißt, in denen es die Übermittlung zu einem anderen Neuron oder einer gestreiften Muskelzelle bewirkt), hauptsächlich die echte Cholinesterase enthalten; während solche, in denen es eine muscarinähnliche Wirkung entfaltet, vorwiegend die Pseudocholinesterase enthalten. Die Pseudocholinesterase wird ebenfalls in der Leber und im Ileum der Katze (KOELLE, zit. nach THOMPSON) sowie im Pankreassaft des Hundes und im Parotispeichel der Taube gefunden (McCANCE, zit. nach THOMPSON).

Die echte Cholinesterase, die sich reichlich in Nerven und quergestreifter Muskulatur findet, ist auf diese Gewebe nicht beschränkt. Auch in der durchspülten, blutfreien Placenta wird hauptsächlich die echte Cholinesterase gefunden, obwohl die Placenta als frei von Nerven angesehen wird. Im Gehirn, von dem man bisher annahm, daß es nur echte Cholinesterase enthalte, wurde kürzlich auch Pseudocholinesterase gefunden, und zwar in den Gliazellen und in den SCHWANNschen Zellen der markhaltigen Nerven. Die Erythrocyten enthalten die echte Cholinesterase, während das Serum Pseudocholinesterase enthält.

Die Funktion der echten Cholinesterase der Synapsen und neuromuskulären Verbindungen ist vollständig klar, sie besteht im Abbau des physiologisch an diesen Stellen freigesetzten Acetylcholins — während die physiologische Bedeutung der Pseudocholinesterase noch nicht geklärt ist. Die Serumcholinesterase (Pseudocholinesterase) erfährt dessenungeachtet in jüngster Zeit von seiten der Klinik zunehmende Beachtung, da sie unter anderem im Serum von Kranken mit Lebercirrhose und Hepatitis erniedrigt ist und ihre Messung zur Beurteilung der Abheilung dieser Erkrankungen allen anderen Eiweißlabilitätsproben eindeutig überlegen sein soll (E. H. MAIER; L. J. VORHAUS und R. M. KARK; M. H. SLEISENGER, T. P. ALMY, H. GILDER und G. PERLE). Diese zunehmende Bearbeitung ist bedingt durch Einführung neuerer, leichter durchzuführender Bestimmungsmethoden, die die früher erforderlichen gasometrischen (WARBURG) Methoden weitgehend verdrängt haben. Sie bestehen im wesentlichen darin, daß entweder der durch die Wirkung der Cholinesterase aus dem Substrat freiwerdende Säureanteil selbst colorimetrisch bestimmt wird oder in der elektrometrischen oder colorimetrischen Messung der pH -Änderung des Ansatzes durch das Freiwerden der Säure nach Maßgabe der Esterspaltung (z. B. A. MARIANI und P. B. CAMPONOVO; H. TAKAHASHI und S. SHUBATA; R. L. METCALF; G. LIMPEROS und K. E. RANTA; L. E. TAMELIN). Erwähnt seien auch die auf KOELLE und FRIEDENWALD zurückgehenden Methoden,

die Cholinesterasewirkung histochemisch an den neuromuskulären Schaltstellen unmittelbar sichtbar zu machen (A. D. BERGER und M. W. BAYLISS, C. COERS).

Die pharmakologische Prüfung der organischen Phosphorsäureester-insecticide, wie HETP, TEPP und DFP, hatte gezeigt, daß die hervorstechendsten physiologischen Wirkungen allen Gliedern der Gruppe gemeinsam sind. Die Manifestationen der akuten Vergiftung mit diesen Substanzen werden durch eine besonders starke Reizung des parasympathischen Nervensystems, des ZNS und der motorischen Nervenfasern hervorgerufen. Man rechnet diese ganze Gruppe daher zu den Parasympathicomimetica und bezeichnet sie auch als „Anticholinesterasen“. Auch das Parathion gehört dieser Gruppe an. Es unterscheidet sich in Einzelheiten der Wirkung etwas von den oben genannten, aber auch E 605 ist ein außerordentlich wirksamer Cholinesteraseinhibitor.

Im folgenden seien zunächst die Ergebnisse der Tierversuche von DU BOIS, DOULL, SALERNO und COHN referiert.

Bei intraperitonealer Zufuhr des Parathions in Propylenglykol oder äthanolhaltigem Propylenglykol ergaben sich folgende halbe letale Dosen (DL_{50}).

Tabelle 2.

Tierart	Geschlecht	DL_{50} in mg/kg
Ratte .	männlich	7
	weiblich	4
Maus .	männlich	5 bzw. 10
	weiblich	9—10
Katze .	beide Geschlechter	3—5
Hund .	beide Geschlechter	12—20

Die unterschiedliche Giftempfindlichkeit von männlichen und weiblichen Ratten konnte durch Gabe der entsprechenden gegengeschlechtlichen Hormone ausgeglichen werden und fand sich unter allen Phosphoresterinsecticiden nur beim Parathion (E 605). Eine Erklärung dieses interessanten Phänomens ist noch nicht gelungen. Erwähnt sei jedoch, daß das Schwefelatom des E 605 diesen Unterschied bewirken soll, da das dem Diäthylparanitrophenylthiophosphat entsprechende O-Analoge diesen Unterschied nicht zeigt. Dessen Toxizität ist wesentlich höher: intraperitoneal bei der Ratte 1,2 mg/kg, bei oraler Zufuhr 3,4 mg/kg. Auch bei oraler Zufuhr des Parathions macht sich bei der Ratte dieser Geschlechtsunterschied bemerkbar, da dann bei Männchen die DL_{50} 15 mg/kg und bei Weibchen 6 mg/kg beträgt.

Die Symptome der Vergiftung erscheinen 2—5 min nach der intraperitonealen Zufuhr und der Tod tritt in 5—24 min bei den Ratten und Mäusen ein. Die Tiere, die die DL_{50} überlebten, waren in 2—3 Std symptomfrei bis auf eine gewisse Schwäche. Die Zeichen der Vergiftung beginnen mit einer Steigerung der Atmung, auf diese folgt rasch Unsicherheit, Fehlen der Koordination und vereinzelte Muskelzuckungen. Regelmäßig kommt es zu Defäkation, Urinabgang, Tränenfluß und

Salivation. Die Schwere dieser Symptome nimmt rasch bis zur Erschöpfung (Prostration) zu, die einhergeht mit generalisiertem Muskelfibrillieren, Körperzuckungen und tonisch-klonischen Krämpfen, denen der Tod infolge Zusammenbruchs der Atmung (peripheren Ursprungs) folgt. Nach Aufhören der Atmung schlägt das Herz noch 2—3 min.

Bei Katzen und Hunden treten prinzipiell gleichartige Verläufe auf, die aber im ganzen milder sind. Der Tod tritt oft auch noch mehr als 24 Std nach der Vergiftung ein. Die Tiere zeigen zunächst eine zentrale Depression mit vertiefter Atmung, dann die geschilderten Muskelsymptome usw. Bei schneller (bis zu 3 Std) sterbenden Tieren setzt die starke parasympathicotrope Wirkung nach 15—20 min ein. Unruhe mit beginnender Inkoordination, tiefe und beschleunigte Atmung treten auf.

Tabelle 3.

Tägliche Parathion-Dosis mg/kg Ratte	10 Tage- Mortalität %
3	100
2	87
1	46
0,5	0

Regelmäßig kommt es zu Erbrechen, Defäkation, Urinabgang, Tränenfluß und reichlicher Salivation. Die Pupillenveränderungen sind nicht regelmäßig, einmal Erweiterung, dann Miosis oder gar keine Veränderungen, Desorientierung, Tremor, Muskelzuckungen und -fibrillieren und Prostration mit klonischen Krämpfen führen zum Tode. Vor Aufhören der Atmung kann man am Herzen

außer Beschleunigung der Aktion nichts hören. Es sind aber über den Lungen zahlreiche feuchte Rasselgeräusche zu hören.

Pathologisch-anatomisch zeigten die akut verstorbenen Hunde und Katzen einen stark kontrahierten Intestinaltrakt und Blase. Die Lungen wiesen intensive Kongestion und Hyperämie auf. In Trachea und Bronchien fand sich als typischer Befund etwas schaumige Flüssigkeit. Bei den 2—3 Tage später gestorbenen Tieren fand sich eine Bronchopneumonie infolge von Aspiration.

Tägliche Gabe von subletalen Dosen Parathion zeigten eine subakute Vergiftung, der die Tiere nach einiger Zeit erliegen können. Dies beweist eine gewisse kumulierende Wirkung, deren Erklärung weiter unten aus dem Verhalten der Cholinesterase erhellt. So konnten die genannten Verfasser folgende Tabelle geben (Tabelle 3).

Aus vorstehender Tabelle, die stark verkürzt wiedergegeben ist, ergibt sich also, daß z. B. nach täglicher intraperitonealer Zufuhr der Hälfte der DL_{50} nach 10 Tagen 87% der Tiere zu Tode kamen. Aus diesem Verhalten kann eindeutig auf eine Kumulation geschlossen werden.

Die Wirkung auf den Blutdruck, die an Katzen und Hunden geprüft wurde, war nicht einheitlich, jedoch traten gelegentlich Erhöhungen oder auch Abfall desselben ein. Es wurde eine leichte bronchoconstrictorische Wirkung festgestellt. Weiterhin reagierte der isolierte Dünn-

darm außerordentlich empfindlich auf Parathion. So konnten noch $5,4 \cdot 10^{-8}$ m Parathion einen Wechsel des normalen peristaltischen Rhythmus bewirken.

Das durchströmte Herz zeigte bei Zufuhr von verdünnten Parathionlösungen nur wenig typische Reaktionen.

Die Erklärung des Symptomenbildes der Parathionvergiftung konnte in der Beeinflussung des Cholinesterasesystems gefunden werden. So wurde die Rattengehirncholinesterase *in vitro* noch durch eine Konzentration von $1,2 \cdot 10^{-6}$ m Parathion zu 50% gehemmt. Nicht dagegen wurde *in vitro* die Oxydation der Glucose oder die anaerobe Glykolyse in Gehirnhomogenisaten gehemmt. Das Sauerstoffanalogue des Parathions ist hinsichtlich seiner Hemmwirkung auf die Cholinesterase wesentlich stärker wirksam, da eine 50%ige Hemmung bereits bei einer Konzentration von $5 \cdot 10^{-9}$ m erreicht wird.

Auch *in vivo* konnte an der Ratte eine äußerst starke Cholinesterasehemmung nachgewiesen werden, wobei die Pseudocholinesterasen etwas weniger empfindlich waren. Durch weitere Versuche konnten die genannten Autoren auch die Wirkung der Cholinesterasehemmung dadurch nachweisen, daß sie eine Erhöhung des Acetylcholingehaltes des Gehirns nach 20 mg/kg Parathion nachweisen konnten. Der Durchschnittswert stieg dabei von 0,86 γ /g der Kontrollen bis auf 3,4 γ /g der vergifteten Tiere. Die Cholinesterasehemmung war jedoch reversibel, so daß die Aktivität nach einigen Stunden wieder zur Norm anstieg.

Es war besonders bemerkenswert, daß die Cholinesteraseaktivität bei täglicher Zufuhr geringerer Parathiondosen zwar in den ersten beiden Tagen nach vorübergehendem Abfall stets wieder zur Norm zurückkehrte, aber bei weiterer Zufuhr eine deutliche Erniedrigung des absoluten Cholinesteraseaktivitätswertes bewirkte. Die gleichbleibende Dosis ruft also auf die Dauer eine größere Empfindlichkeit gegen das Gift hervor. Während die erste Injektion einen Aktivitätsabfall auf 45% der Norm hervorrief, sank dieser Wert nach der 4. täglichen gleich großen Dosis auf 7% des Normalwertes ab. Ähnlich verhielt sich der Acetylcholingehalt des Gehirns, der auch nach der 4. Dosis wesentlich stärker erhöht war als nach der ersten. Die kumulierende Wirkung des Giftes besteht nach diesen Versuchen also in einer fortschreitenden Schädigung der katalytischen Aktivität des Enzyms.

G. HECHT und W. WIRTH bestätigten bei ihrer umfangreichen pharmakologischen Prüfung des E 605 und seiner verschiedenen O- und S-Isomeren diese Befunde. Aus ihrer Arbeit sei noch die Toxizitätsprüfung am Kaltblüter erwähnt, wobei der Frosch wesentlich weniger empfindlich ist als etwa die Maus. Eine Übersicht über die toxische Wirkung der beiden wichtigsten Verbindungen, nämlich des Parathions

und seines Sauerstoffanalogen, gibt folgende aus der Tabelle von HECHT und WIRTH entnommene Aufstellung (Tabelle 4).

Der Frosch zeigte kurz nach Einspritzung toxischer Dosen in den Lymphsack Bewegungsarmut und Rückenlage, meist mit aufsteigender Lähmung bis zur Reflexlosigkeit. Atmung und Herztätigkeit waren zunächst noch zu erkennen. Bei letalen Dosen ging dieses Stadium

Tabelle 4.

Substanz	Frosch (R. temp.) in Lymph- sack in Lösungs- mittel mg/kg	Weiße Maus subcutan mg/kg			Ratte per os mg/kg in Wasser + Netz- mittel		50%ige Hemmung der Pferdeserum- Cholinesterase	
		in Öl Dos. let. 50	in Wasser und Lösungsmittel		Dos. tol.	Dos. let. 50	molare Konz.	γ/cm^2
			Dos. tol.	Dos. let. 50				
$\begin{array}{c} \text{E 605} \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{P}(=\text{S})-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2 \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$	200	20	5	10—12,5	1,9	6,4	$2,5 \cdot 10^{-6}$	0,73
$\begin{array}{c} \text{E 600} \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{P}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2 \\ \text{C}_2\text{H}_5\text{O} \end{array}$	30	2	0,1	0,6—0,8	0,8	3	$1,3 \cdot 10^{-6}$	0,0036

innerhalb von Stunden in den Tod über. Bei subletalen Dosen kam es jedoch selbst bei schon aufgetretenen schwersten Lähmungen zur völligen Erholung ohne Spätschäden. Bei Warmblütlern zeigten Maus und Ratte nach Einverleibung wäßriger Lösungen nach kurzer Zeit Unruhe, dann Schwanken und Steifbeinigkeit beim Laufen, fibrilläre Muskelzuckungen, Augentränen, Speicheln, asthmatische Atemnot, klonisch-tonische Krämpfe, Tod im Atemmuskelkrampf an Erstickung, meist innerhalb einer Stunde oder wenig später, gelegentlich über Nacht. Auch hier kam es bei Überleben trotz schwerster Vergiftungserscheinungen rasch zur Erholung ohne Nachkrankheiten. Die genannten Verfasser fanden bei diesen Tieren keine besonderen pathologisch-anatomischen Organbefunde (!).

An Kaninchen und Katze entsprachen die Vergiftungssymptome den oben beschriebenen, jedoch waren die Krämpfe nicht so heftig, dagegen waren die bereits beschriebenen Muskelzuckungen sehr ausgesprochen. Zu Beginn der Vergiftung kam es bei beiden Tierarten zu deutlicher Erregung, weiterhin vielfach zur Defäkation, Blasenentleerung und bei der Katze zu Erbrechen. Die Pupillenweite war nicht signifikant verändert. Der Vergiftungsverlauf bei knapp letalen Dosen war im ganzen etwas protrahierter, der Tod trat innerhalb von 24—48 Std auf. Die DL_{50} des E 605 parenteral betrug beim Kaninchen 40 mg/kg, bei der Katze 15 mg/kg. Auch diese Autoren fanden bei der Sektion Darm und Blase

meist stark kontrahiert. Histologisch waren kleine Blutungen und beginnende degenerative Veränderungen im Myokard bei wechselnden sonstigen, relativ geringfügigen Veränderungen in den übrigen Organen bedeutsam. Nach Verabreichung von E 605 kam es in den ersten Stunden zu leichtem Absinken des Blutzuckers.

Aus der oben mitgeteilten Gegenüberstellung der E605-Wirkung und der des Paraoxon geht wieder die so viel größere Toxizität des letzteren hervor.

Die Cholinesterase wird in vitro durch beide Präparate stark gehemmt, und es besteht eine gewisse Parallelität zwischen dieser Hemmung und der Toxizität, wenn man nach den genannten Autoren auch wohl allein die peripheren neuromuskulären Wirkungen und nicht die zentralen Störungen auf diese Wirkungskomponente zurückführen könne.

Auch HECHT und WIRTH konnten an Hund und Kaninchen bei tolerierten Dosen keine besondere Blutdruckwirkung erkennen. Erst bei toxischen Dosen kommt es kurz vor dem Exitus zu jähem Sturz des Blutdrucks. Durch Lähmung der Phrenicusendigungen kommt es nach anfänglicher Erregung der Atmung, die frequenter und oberflächlicher wird, zur Atmungserschwerung.

Bei chronischer Zufuhr von E 605 erwies sich eine erhebliche Eliminierungsfähigkeit des Warmblüters. So vertrug z. B. eine Katze innerhalb 3½ Wochen eine fast tägliche Zufuhr von $\frac{1}{15}$ — $\frac{1}{5}$ der akut tödlichen Dosis peroral — insgesamt 54 mg Parathion, eine bei einmaliger Zufuhr mehrfach tödliche Dosis. Allerdings waren die nach einiger Zeit auftretenden Vergiftungserscheinungen durch vorübergehende Atropingabe kupiert worden. Harnbefund, Hämoglobin, rote und weiße Blutzellen blieben dabei normal. Kein Gewichtsverlust. Nach Tötung des Tieres fanden sich makroskopisch und histologisch keinerlei Veränderungen. Bei Zufuhr höherer Dosen sahen HECHT und WIRTH Kumulationseffekte.

Atropin wirkte antagonistisch gegen die Parasympathicusschäden, wie auch Magnesiumsulfat insbesondere die neuromuskuläre Wirkung des E 605 gegensinnig beeinflusste.

Bei percutaner Zufuhr des E 605 traten keinerlei örtliche Symptome, aber eine deutliche Resorption des Giftes auf.

An der Pupille war das E 605 wesentlich weniger miotisch wirksam als das O-Analogue, das wegen seiner stärkeren parasympathicomimetischen Wirkung deshalb auch als „Mintacol“ in der Augenheilkunde Verwendung findet.

Versuche am isolierten Froschherzen nach STRAUB führten bei Verdünnungen zwischen 10^{-4} — 10^{-3} m nach Verlangsamung der Schlagfolge mehr oder weniger rasch zum Stillstand in Diastole bei mäßig dilatierten Vorhöfen. Das Stadium der negativen Inotropie war auswaschbar. Atropin hatte keine antagonistische Wirkung, was die Auffassung von DU BOIS und Mitarbeiter stützt, daß es sich hierbei also um eine direkte

Einwirkung auf den Herzmuskel, aber nicht über das Cholinesterasesystem handelt.

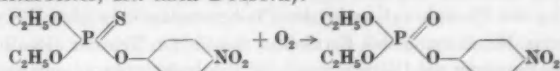
Am isolierten Darm konnte ähnlich wie durch die amerikanischen Autoren durch E 605 eine durch Atropin aufhebbarer Steigerung von Peristaltik und Tonus festgestellt werden, die über die Pseudocholinesterasewirkung zustande kommen dürfte.

B. TASCHEN und W. WIRRIGER fanden bei Tierversuchen an Ratten mit dem Handelspräparat Folidol (7% Wirkstoff, davon 80% Dimethyl- und 20% Diäthylester) subcutan eine Dosis letalis minima von etwa 100 mg/kg. Das entspricht 7 mg/kg Ratte der reinen Wirkstoffe. Diese Zahl steht nicht in Übereinstimmung mit der der vorgenannten Autoren, zumal der im Folidol vorhandene Dimethylester etwa halb so toxisch ist, wie der Diäthylester. Es mag jedoch sein, daß der im Handelspräparat vorhandene („saponinartige“) Emulgator zu einer besseren Resorption vom Darm aus führt. Die Symptome der Vergiftung bei diesen Versuchen waren vor allem Zittern, krampfhaftes Zucken, starke Pupillenverengung, Exophthalmus, Unsicherheit und Koordinationsstörungen, torkelnder Gang, mangelhafte Lagekorrektur, Herzfrequenzminderungen und Unregelmäßigkeiten in der Schlagfolge. Oft konnten die Autoren Tränen- und Speichelfluß und Abgang von dünnem Stuhl beobachten.

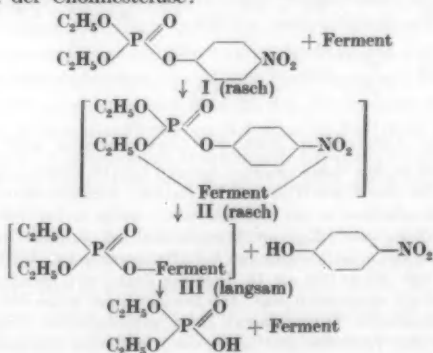
Histologisch fanden sie lediglich Hirnödeme und Hyperämien einzelner Organe, jedoch keine pathologischen Verfettungen. In 2 Fällen waren nach oraler Anwendung kleine Verätzungen an der Magenschleimhaut vorhanden. Die Lungen wiesen neben emphysemartig erweiterten Stellen auch hier und da geringe atelektatische Stellen auf.

In den oben referierten Arbeiten wurde nicht nur über die starke Anticholinesterasewirkung des Parathions *in vivo*, sondern auch *in vitro* berichtet. Dabei war jedoch schon der große Wirksamkeitsunterschied zwischen E 605 und seinem Sauerstoff-Analogen aufgefallen. Eine Erklärung dieser Differenz brachten dann die Untersuchungen von W. M. DIGGLE und J. C. GAGE. Diese Autoren konnten nämlich zeigen, daß hochgereinigtes Parathion die Rattenhirncholinesterase *in vitro* nur schwach hemmt, und daß die älteren Befunde mit Präparaten des Wirkstoffes erhoben wurden, die durch Spuren von Isomeren verunreinigt waren. Isomere bilden sich schon beim Erhitzen von Parathion bei der Destillation, durch Einwirkung von UV-Licht, selbst schon bei längerem Stehen bei Zimmertemperatur und sind in technischen Präparaten stets vorhanden (zit. nach DUSPIVA). Das S-Äthyl-Isomere ist *in vitro* ein ebenso starker Cholinesteraseinhibitor wie das Sauerstoff-analoge Paraoxon und 10^3 – 10^4 mal so wirksam als das gereinigte Thiophosphat. DIGGLE und GAGE schlossen aus ihren Versuchen, die hier nicht *in extenso* wiedergegeben werden können, daß das E 605 *in vivo* vor allem durch die Leber in einen starken, jedoch instabilen Cholin-

esteraseinhibitor umgewandelt wird. Sie konnten dann zeigen, daß Leberschnitte oder -homogenisat eine Umwandlung des Parathions in Paraaxon bewirken. Dies geschieht etwa nach folgender Gleichung (D. GROB und Mitarbeiter, zit. nach DUSPIVA):



Die Leber ist aber nach DIGGLE und GAGE nicht der einzige Ort der Umwandlung, da hepatektomierte Ratten nicht weniger empfindlich gegen Parathion sind. Auch der bei Einträufeln von reinem E 605 in das Kaninchenauge auftretende miotische Effekt legt eine solche Umwandlung im Bereich dieses Organs nahe. Nach K. L. METCALF und R. B. MARCH (zit. nach DUSPIVA) geht diese Umwandlung von Parathion in Paraaxon in vitro unter aeroben Bedingungen in Gegenwart von Leberschnitten vor sich, wird aber durch Erhitzung, Homogenisierung des Gewebes und in Gegenwart von Cyanid, Azid, Selenit, Jodacetat, Hydroxylamin sowie Chlorpikrin blockiert, was für eine enzymatische Reaktion spricht. Das p_{H} -Optimum liegt dabei bei p_{H} 8–9. Mittels der Papierchromatographie konnte das entstandene Paraaxon aus den Ansätzen isoliert werden. Dieses durch enzymatische Reaktion im Organismus aus E 605 entstandene Sauerstoff-Analoge, also das Paraaxon (E 600) reagiert nun nach I. B. WILSON (zit. nach DUSPIVA) mit der Cholinesterase. Wahrscheinlich wird dabei eine basische Gruppe dieses Enzyms phosphoryliert. In diesem Zustand entfaltet aber das Enzym noch eine Reaktionsfähigkeit mit nucleophilen Gruppen (Cholin, Hydroxylamin) und kann dadurch reaktiviert werden, was nach Ansicht von DUSPIVA möglicherweise eine therapeutische Bedeutung bei Vergiftungsfällen erlangen könnte. Auf Grund wohl der Arbeiten von WILSON gibt W. WIRTH folgenden Reaktionsverlauf zwischen Paraaxon (E 600) und der Cholinesterase:



Dabei soll der Phosphorsäureester an die gleiche Stelle des Ferments treten, wie das Acetylcholin. Reaktion I Anlagerung an das Ferment; Reaktion II Abspaltung von Nitrophenol. Blockierung des Ferments durch Phosphorylierung. Diese beiden Reaktionen verlaufen rasch. Dabei kann die Phosphorylierung der Cholinesterase nur über die vorangegangene Blockierung des Fermentes durch den Triester (Reaktion I) erfolgen, da weder die Diäthyl- noch die Diäthylthiophosphorsäure *allein* mit der Cholinesterase reagieren. Beide sind physiologisch unwirksam. Die Reaktion III, also die Spaltung des phosphorylierten Fermentes, verläuft so langsam, daß man bisher diese Fermentblockierung durch Anticholinesterasen für irreversibel hielt. Beim Physostigmin, das ebenfalls an dieser Stelle des Fermentes angreift, ist die Spaltung (III) wesentlich leichter möglich. Es kommt nach dieser im vorstehenden geschilderten Blockierung der „aktiven Stelle“ im Cholinesterasemolekül durch die Diäthylphosphorsäuregruppe des E 605, die zudem äußerst langsam wieder verschwindet, also zu der von zahlreichen Autoren nachgewiesenen Anhäufung des Acetylcholins, das dann die typischen Symptome hervorruft.

W. WIRTH gibt noch einmal die unterschiedliche Cholinesterasewirkung des gereinigten E 605, des Handelspräparates, und des Paraoxon (E 600) zahlenmäßig an:

Tabelle 5.

Verbindung	Formel	Wird im Organismus konvertiert	50% Hemmung der Rattenhirnesterase in vitro (mol. Konz.)	DL ₅₀ -Ratte per os mg/kg
E 605 (papierchromatogr. gereinigt)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{P}(=\text{S})(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2)_2$	ja	10^{-3} (25% Hemmung)	6,5
E 605 (techn. Produkt, gereinigt)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{P}(=\text{S})(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2)_2$	ja	$1,2 \cdot 10^{-6}$	6,5
E 600 (Mintacol, Paraoxon)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2)_2$	nein	$0,8 \cdot 10^{-8}$	3

Aus dieser Aufstellung geht das oben Gesagte sehr gut hervor.

Im Gegensatz zu den bisher zitierten Autoren fand W. BORGMANN etwas andere toxische Daten für den E 605-Wirkstoff bei Ratten. Bei subcutaner Injektion des E 605f (offenbar arbeitete er mit Handelsware?) stellte er bei Verwendung einer 1% wäßrigen Lösung eine DL₅₀ von 50 mg/kg und bei peroraler Anwendung von 32,5 mg/kg Ratte fest. Bei chronischen Vergiftungsversuchen am Kaninchen mit täglich $\frac{1}{4}$ der Dosis letalis trat am 15. Tage der Exitus ein, nachdem am 10. Versuchstage Durchfall aufgetreten war. Die Sektion habe außer den Zeichen eines akuten und chronischen Darmkatarrhs keine pathologischen Organbefunde erkennen lassen. Bei Versuchen mit nicht von vornherein terminalem Charakter

wurden gelegentlich Durchfälle gesehen. Bei den Obduktionen seien Organveränderungen, auch Leberveränderungen im Sinne von Schwellungen oder Stauungserscheinungen nicht beobachtet worden. Erwähnenswert ist aus der vorläufigen Mitteilung des genannten Verfassers noch der Hinweis in einer Fußnote, er habe sich durch eigene Versuche davon überzeugt, daß das dem Handelspräparat zugefügte Netzmittel (Emulgator) eine geringere resorptive Hautwirkung bedinge.

J. P. FRAWLEY, E. C. HAGAN und O. G. FITZHUGH konnten bei ihrer ausführlichen Studie über die Wirkung von 6 der wichtigsten Anticholinesterasen auf die Gehirn-, Plasma- und Erythrocytencholinesterase von Ratten zunächst folgende toxische Dosen für Parathion angeben (Tabelle 6).

Sie konnten also die unterschiedliche Empfindlichkeit der Männchen und Weibchen bei

Ratten bestätigen, finden jedoch von den amerikanischen Autoren abweichende absolute Werte für die DL_{50} , für die Männchen die doppelte, für die Weibchen eine halb so große, wie sie von DU BOIS und Mitarbeitern angegeben wurde. Dieser Unterschied könnte eventuell seine Erklärung darin finden, daß FRAWLEY bei seinen oralen Versuchen Cornöl als Lösungsmittel verwendeten, was sicher andere Resorptionsbedingungen — wahrscheinlich schlechtere — schafft, als das von DU BOIS gebrauchte Propylen-glykol.

Die Autoren sahen eine signifikante Erniedrigung der Gehirn-, Plasma- und Erythrocytencholinesterase bei akuter Vergiftung, zogen jedoch daraus, daß keine direkte Parallelität zwischen der Schwere der Symptome und dem Grad der Aktivitätsverminderung besteht, den Schluß, daß diese nicht die unmittelbare Todesursache sein könne. Der Tod werde vielmehr bedingt durch die periphere Lähmung der Atemmuskulatur, die zu Anoxämie führe und schließlich die Reizung des ZNS mit tödlichen Krämpfen bewirke. Diese Veränderungen des Blutes zeigen sich im Anstieg des Rest-N, des Blutzuckers sowie in einem Abfall des pH -Wertes des Blutes um 0,4, also im Auftreten einer Acidose. Außerdem hätten pathologisch-anatomische Untersuchungen der Lungen ergeben, daß das Lungenödem nicht die Ursache der Krampfanfälle und des Todes sei.

Die Erholung der 3 Cholinesterasen nach einer einmaligen Dosis von 5 mg/kg Parathion per oral wurde an einer Gruppe von 35 männlichen Ratten geprüft, die in verschiedenen Abständen nach der Gabe getötet wurden. Dabei erwies sich die Gehirnocholinesterase als am leichtesten erholungsfähig (nach 24 Std 90% des Ausgangswertes wieder erreicht),

Tabelle 6.

Tierart	Geschlecht	Akute orale DL_{50} mg/kg
Ratte	♀	$3,0 \pm 0,25$
	♂	$30,0 \pm 3,6$
Maus.	♂ und ♀	$25,0 \pm 1,8$
Meerschweinchen	♂ und ♀	$32,0 \pm 2,0$

während die Erythrocytencholinesterase am nachhaltigsten gehemmt wurde. Sie brauchte zur vollständigen Erreichung des Ausgangswertes 4 Wochen, eine Zeit, die der Erythrocytenreifeung entspricht. Zufuhr von mindestens 5 ppm Parathion täglich über 2 Wochen bewirkte eine kumulative Erythrocytencholinesterasehemmung. Daher sind die Autoren der Meinung, daß die Erythrocytencholinesteraseaktivität der beste Gradmesser bei chronischen Vergiftungen sei, zumal eine erhebliche Erniedrigung derselben dem Beginn von Vergiftungssymptomen vorausgehen kann. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von DU BOIS über die chronischen Schädigungen auch unterschwelliger Dosen.

Bei der chronischen Intoxikation mit Parathion kommt es aber außer den genannten Schädigungen des Cholinesterasesystems auch zu morphologischen Ausfällen. So konnten J. M. BARNES und F. A. DENZ und F. A. DENZ an Ratten bei chronischer Zufuhr von Parathion Veränderungen der exokrinen Drüsen feststellen, die auf eine gesteigerte sekretorische Aktivität derselben hindeuten. Es kam außerdem zu Hypoplasie der Milz und der Thymus.

Wie aus den oben zitierten Arbeiten schon hervorgeht, können die durch die Anhäufung des Acetylcholins entstehenden Vergiftungserscheinungen durch Atropin unterdrückt werden. Atropin ist der Antagonist des Acetylcholins. Er zerstört dabei nicht etwa das Acetylcholin, noch unterdrückt es seine Bildung bei parasympathischer Nervenreizung, es verhindert aber die Einwirkung des Acetylcholins auf die Erfolgszelle (W. WIRTH). Diese Vorbemerkung erleichtert das Verständnis zahlreicher nun folgender Arbeiten, die sich mit der chronischen Einwirkung des Parathions im Tierversuch beschäftigen.

So beobachteten H. SIEDEK und H. THALER bei Hunden, die chronisch mit Parathion vergiftet wurden, morphologische Veränderungen des ZNS. Sie vergifteten 7 Hunde kontinuierlich (bis zu 22 Tage) mit Parathion. Wenn Vergiftungssymptome eintraten, wurden die Tiere mit Atropin, Lobelin und Adrenalin behandelt, die Gabe von Parathion aber fortgesetzt. Auf diese Weise wurden bis zu 98 mg/kg Parathion toleriert bis der Tod eintrat oder die Tiere getötet wurden. Alle Tiere, die während der Intoxikation starben, hatten eine schwere Hyperämie aller Teile des Gehirns und des Rückenmarks, ein Teil von ihnen auch ausgedehnte Hämorrhagien. Diese Veränderungen waren nicht vorhanden, wenn der Tod durch Entblutung bewirkt wurde. Schon 30 Std nach der Intoxikation wurden Degenerationen der Ganglienzellen beobachtet. Sie standen in keinem ursächlichen Zusammenhang mit der Agonie und waren um so ausgedehnter und zahlreicher, je länger der Versuch dauerte. Nach Versuchen von langer Dauer (22 Tage) wurden auch Degenerationen der Markscheiden nachgewiesen.

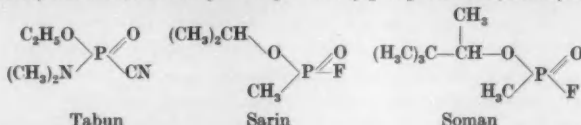
Eine gewisse Parallele zu diesen bei Warmblütern nachgewiesenen Ganglienzelldegenerationen stellen die Nervenzellveränderungen bei *Drosophila melanogaster* dar, die von TH. LÜERS, H. KÖPF und H. LÜERS nachgewiesen wurden. Diese

bestanden in der Veränderung einer Vielzahl der großen Nervenzellen nach E 605-Begiftung im Sinne von Schwellung und Chromophobie, Chromatolyse und Tigrolyse. Weitergehende Zellveränderungen im Sinne von Schrumpfung und überstarker Tingierbarkeit der ganzen Zelle einschließlich des Zellkerns fanden sich vorwiegend an den mittleren und kleineren Nervenzellen. — Am Rande sei vermerkt, daß die zitierte Arbeit bei der Beschaffung von normalem Vergleichsmaterial zu grundlegend neuen Erkenntnissen über das ZNS der Fliege geführt hat.

A. ENDERS, A. ENDERS und G. GRUFF und A. ENDERS und H. RUF wiesen nach, daß im Organismus ein rascher Zerfall des Parathionmoleküls stattfindet. Dabei entsteht Nitrophenol, was aus den Arbeiten von METCALF und MARCH und anderen schon bekannt war. Das dabei entstehende Nitrophenol solle zu einer „sekundären Giftung“ führen, woraus sich zahlreiche, nicht durch die Cholinesterasewirkung erklärbare Erscheinungen an Kreislauf und ZNS bei akuter Vergiftung erklären ließen. Auch bei chronischer Einatmung von parathionhaltiger Luft auftretende Heinz-Körperchen im Blute der Ratte glauben ENDERS und Mitarbeiter mit der Schädigung durch das sekundär auftretende Nitrophenol in Verbindung bringen zu können. A. ENDERS, G. KÖRTING und D. WEILAND untersuchten weiter die Wirkung dieser Blufarbstoffschädigungen auf das rote Bluthild der Ratte bei oraler prolongierter Parathionzufuhr. Hierbei untersuchten sie gleichzeitig die Giftresistenz beider Geschlechter im chronischen Versuch und die Veränderungen des Genitaleyclus der Weibchen. Sie verabreichten dabei an Ratten zunächst 5 Tage lang eine Menge von 4 mg/kg mit der Tagesnahrung und steigerten diese Dosis in den folgenden 3 Wochen alle 3 Tage um 1 mg/kg bis zu 10 mg/kg täglich. Dabei verursachte die letztere Dosis motorische Reizzustände (Tremor), die aber bis zum Ende des Versuchs überstanden wurden. Es bildete sich bei allen Tieren eine Anämie aus (Kontrolltiere unverändert). Diese war durch Kobalt und Vitamin B₁₂ therapeutisch beeinflussbar. Bei Dosen von 5 mg/kg trat ein leichter Anstieg der Erythrocyten- und Hämoglobinwerte ein. Die gleichzeitige Vermehrung der Reticulocyten ließ diesen Vorgang als anfängliche „reaktive Überleistung“ erscheinen. Im Gegensatz zur akuten Parathionvergiftung erwiesen sich bei der chronischen Vergiftung weibliche Ratten resistenter als Männchen. Bei den weiblichen Tieren traten jedoch Cyclostörungen auf. Die histologische Untersuchung der Ovarien zeigte u. a. verbreitete Hämosiderinablagerungen als Zeichen eines Bluterfalles. Die Anämie wird dabei als eine Folge der durch das sekundär entstandene Nitrophenol hervorgerufenen Hämoglobinbildung gedeutet, während es bei geringeren Dosen nur zu einer Reizung des Knochenmarks käme. Die Entstehung des Nitrophenols spiele bei der chronischen Vergiftung die größere Rolle, während bei der akuten die Cholinesteraseblockierung vorherrsche.

Während nun in jüngster Zeit im deutschen pharmakologischen Schrifttum die Arbeiten über Theorie der Wirkungsweise der Anticholinesterasen durch die

Veröffentlichung der im nächsten Kapitel näher zu besprechenden Vergiftungen beim Menschen in den Hintergrund getreten sind, schenkt man der Erforschung des Wirkmechanismus besonders in den angelsächsischen Ländern vor allem auch deswegen erhöhte Beachtung, weil dieser Gruppe auch die neueren chemischen Kampfstoffe angehören. Um nur einige der bisher bekanntgewordenen zu nennen, sei an das NN-dimethylphosphoramidocyanid (Tabun), das Isopropylmethylphosphorfluorid (Sarin) und das 3,3-Dimethyl-n-butyl-2-methylphosphorfluorid (Soman) erinnert.



Die nun folgenden Angaben über die Wirkung des Sauerstoffanalogen des Parathion, des Paraoxon (E 600) sind daher meist aus Arbeiten über die ganze Gruppe der Anticholinesterasen entnommen. Es ist jedoch notwendig, auch diese Substanz in den Kreis der vorliegenden Arbeit einzubeziehen, da das E 605, wie oben ausgeführt, im Organismus zunächst in die schwefelfreie Verbindung umgesetzt wird und dann erst die starke Giftwirkung entfaltet. Mit dem genaueren Mechanismus der Atemwirkung des E 600 beschäftigte sich J. M. BARNES in Versuchen am Kaninchen. Zur Verhinderung der starken Salivation, der Bronchialsekretion und des Bronchospasmus behandelte er die Tiere mit Atropin vor. Nach intravenöser Gabe von 0,1 mg/kg E 600 starben die Tiere nach Auftreten von Muskelzuckungen und Atemversagen, die zu Kreislaufkollaps führten, innerhalb von 10–15 min. Er konnte zeigen, daß die Kaninchen bei gleicher E 600-Dosis am Leben erhalten werden konnten, wenn man vor Eintritt des Kreislaufkollapses die Tiere künstlich beatmete. Der Zusammenbruch der Atmung ist bedingt durch das Auftreten von Zuckungen in der Zwerchfellmuskulatur, die die normalen Atembewegungen stören. Diesen Effekt konnte man also durch die künstliche Beatmung rückgängig machen, so daß nach einiger Zeit die Spontanatmung wieder auftrat. BARNES konnte auf diese Weise bis zu 10mal die letale E 600-Dosis in Abständen hintereinander geben und das Tier jedes Mal durch die künstliche Atmung vor dem Tod bewahren. Dabei erschienen nach jeder E 600-Gabe wieder dieselben Vergiftungssymptome wie Bewußtlosigkeit, Gliederzuckungen und Kollaps. Beim anästhesierten Tier trat nach 1–3maligen E 600-Gaben und anschließender künstlicher Atmung bei neuen Giftdosen keine Störung des Atemmechanismus mehr ein, da das Zwerchfell bzw. sein neuromuskulärer Reizüberleitungsmechanismus gegen die Giftwirkung refraktär geworden war. Auch die fasciculären Zuckungen der peripheren Muskeln traten nach den ersten E 600-Injektionen auf, verschwanden jedoch nach weiteren Giftdosen, um nicht mehr aufzutreten. Die Empfindlichkeit gegen Acetylcholin stieg nach jeder Giftdose an, um sich aber inner-

halb von 2 Std in etwa zu erholen, obwohl der Ausgangswert nicht erreicht wurde. Dies dürfte unseres Erachtens mit der nicht so schnellen Reversibilität der Cholinesterasehemmung zu erklären sein, die ja nach FRAWLEY und Mitarbeiter (s. oben) mehr als 2 Stunden zu ihrer vollständigen Wiederherstellung braucht. Folgerichtig fand denn auch BARNES, daß nach einer Serie von E 600-Gaben und Beatmung doch stufenweise Verschlechterungen von Kreislauf und Atmung eintraten. Diese Versuche BARNES unterstreichen die Bedeutung, die der schweren Beeinflussung der Mechanik der peripheren Atmung, zunächst durch die Cholinesteraseinhibierung bedingt, dann aber auch durch die dabei entstehende Asphyxie verschlimmert, beim Tode durch E 600-Vergiftung zukommt.

J. M. BARNES und J. I. DUFF prüften im Anschluß an die oben geschilderten Ergebnisse, ob etwa die Unempfindlichkeit des anästhesierten Tieres gegen wiederholte Gaben E 600 bei jeweiliger künstlicher Beatmung durch eine Verminderung der Acetylcholinbildung durch die prolongierte Cholinesterasehemmung zustande käme. Eine restlose Klärung dieser Frage war jedoch nicht möglich. Es wurde angenommen, daß bei einer initialen letalen Paraoxondosis an bestimmten vitalen Zentren, die acetylcholinempfindlich sind, eine exzessive Acetylcholinproduktion beginnt, die zum Tode führt. Wird dagegen durch künstliche Atmung der Kreislauf erhalten, so wird das überschüssige Acetylcholin abtransportiert und das Tier erholt sich. Wenn die Cholinesterase fortlaufend inhibiert wird, fällt die Acetylcholinproduktion an solchen Vitalzentren jedoch rapide ab. Währenddessen geht sie an anderen Stellen, z. B. an den motorischen Endplatten, weiter und wird dort anscheinend durch jede neue Inhibitorgabe stimuliert. Das dort entstandene Acetylcholin überschwemmt dann schließlich auch die Vitalzentren. Ebenfalls mit dem Mechanismus des Atemversagens beim Tode durch Anticholinesterasen beschäftigten sich in Versuchen an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen, Hunden, Affen, Schafen und Ziegen C. A. DE CANDOLE, W. W. DOUGLAS, C. L. EVANS, R. HOLMES, E. V. SPENCER, R. W. TORRANCE und K. M. WILSON. Sie heben die Wichtigkeit des Versagens der Atmung bei der Vergiftung durch die Anticholinesterasen hervor, das sie als die dominierende Wirkung dieser Gifte bezeichnen. Diese Beeinflussung der Atmung geschehe auf 3 Wegen. Durch Bronchokonstriktion, durch neuromuskuläre Blockade der Atemmuskulatur und durch zentrale Atemlähmung. Das zentrale Versagen scheint dabei in den meisten Fällen der dominierende Faktor zu sein, das beobachtete Bild sei aber von der untersuchten Tierespecies und der angewandten Giftmenge abhängig. So entstehe beim Kaninchen der Bronchospasmus nur langsam und sei mäßig ausgeprägt, während der neuromuskuläre Block des Zwerchfells schwer, der der

Brustmuskulatur weniger ausgeprägt sei. Bei der Katze sei der Bronchospasmus frühzeitig und schwer, der neuromuskuläre Block entstehe zwar im Zwerchfell, die Brustmuskeln behielten jedoch ihre Aktivität bis zum Eintritt der zentralen Atemlähmung. Bei Affen scheine das zentrale Versagen der einzige Grund für das Aufhören der Atmung zu sein, während der Bronchospasmus und die neuromuskuläre Wirkung zur Zeit des Atemversagens unbedeutend seien. Die Beeinträchtigung des Atemzentrums sei offenbar eine direkte Wirkung der Anticholinesterasen innerhalb des ZNS. Das Atropin schütze gegen die zentrale Inhibierung und den Bronchospasmus, während künstliche Atmung bei Bestehen eines neuromuskulären Blocks der Atemmuskulatur lebensrettend wirke.

Aus einer kürzlich erschienenen Arbeit von W. L. BALL, J. W. SINCLAIR, M. CREVIER und K. KAY geht hervor, daß die Parathionemulsion — Verff. benutzten eine Emulsion, die 25,9% techn. (98,76%) Parathion, 10,0% Emulgator (Atlox C-1256) und als Lösungsmittel 64,1% Peico Hi-solv. enthielt — an der Ratte wesentlich toxischer ist bei oraler Zufuhr als das technische Parathion (98,76%). Offenbar sei die Resorption der Emulsion größer.

Hinsichtlich des Schicksals des Parathion im Organismus sei außer den in diesem Kapitel geschilderten Umwandlungen auf die im analytischen Teil geschilderten Arbeiten über die Ausscheidung des Paranitrophenols im Urin nach Parathiongaben verwiesen. Daraus geht die schon geschilderte Hydrolyse des Phosphorsäureesters im Organismus des Menschen hervor. Die schon geschilderte Umwandlung in das Sauerstoffanalogue konnten D. K. MYERS, B. MENDEL, H. R. GERSMANN und J. A. A. KETELAAR auch bei Ratten nachweisen.

Das Schicksal des Schwefelatoms des Parathionmoleküls im Körper wurde von J. A. JENSEN, W. F. DURHAM und G. W. PEARCE verfolgt, diese Autoren arbeiteten dabei mit durch radioaktiven Schwefel markiertem Parathion. Sowohl bei percutaner als auch parenteraler Zufuhr erschien ein radioaktiven Schwefel enthaltendes Abbauprodukt schnell im Harn. Dieses schien dabei anorganischer Natur zu sein.

W. WIRTH teilt eigene, noch nicht näher publizierte Versuche am Kaninchen mit durch radioaktivem Phosphor markiertem E 605 mit. Es zeigte sich hierbei, daß innerhalb 24 Std der weitaus größte Teil des Stoffes (gemeint sein kann aber wohl nur die Radioaktivität!) vorzugsweise über die Niere ausgeschieden wird. Die Ausscheidung über die Faeces trat auch bei oraler Zufuhr des Insecticids stark zurück, ein Zeichen für die fast vollständige Resorption (!) des Esters vom Magendarmkanal aus. Die Ausscheidungsprodukte in Harn und Faeces erwiesen sich als nicht mehr toxisch, der Stoff war im Organismus zer setzt. In der Folgezeit ließ sich noch eine Ausscheidung von Spuren radioaktiven Phosphors etwa 2—3 Wochen lang nachweisen. Damit in

Übereinstimmung stehe die Tatsache, daß die Blockierung der Cholinesterase (nach einmaliger Gabe) durch E 605 rasch zurückgeht (s. oben).

Faßt man die aus der bisherigen Schilderung erkennbare pharmakologische Wirkung des E 605 (Parathion) auf das Tier zusammen, so läßt sich folgendes Bild aufzeigen:

1. Nach Zufuhr des E 605 wird dieses im Organismus in sein Sauerstoffanalogs umgewandelt. Diese Substanz geht eine Verbindung mit dem Ferment Cholinesterase ein, das blockiert wird. Dabei wird der Nitrophenolrest des E 605-Moleküls abgespalten. Die Ferment-Diäthylphosphatverbindung wird sehr langsam wieder gespalten, so daß das Cholinesterasesystem sich erholt.

2. Durch die Blockierung der Cholinesterase sind viele der Vergiftungssymptome zu erklären. Es kommt nämlich zum Anstieg des Acetylcholins an den motorischen Endplatten. Hierdurch werden in erster Linie die der Atemmuskulatur betroffen. Durch muskuläre Zuckungen im Zwerchfell kommt bei akutem Verlauf die Atmung zum Erliegen. Durch die hierbei auftretende Hypoxämie kommt es zu zentralen Krämpfen. Diese Wirkung auf die Atmung wird bei einzelnen Tierarten durch eine stärkere Bronchokonstriktion sowie die starke Sekretion der Brochialdrüsen noch verstärkt.

An der peripheren Muskulatur macht sich die Blockierung der neuromuskulären Überleitung durch fibrilläre Zuckungen sowie tonisch-klonische Krämpfe bemerkbar. Miosis, Defäkation, Urinabgang, Tränen- und Speichelfluß gehören weiter zu den durch die Cholinesteraseblockierung bedingten Symptomen.

3. Durch die direkte Wirkung auf das ZNS kommt es zu Benommenheit und Bewußtlosigkeit. Außerdem dürfte ein Teil der Krampfwirkung hier seinen Angriffsort haben.

4. Bei letalen Dosen kommt es sehr schnell zu einer Verschlimmerung der Symptome bis zum Verfall. Generalisierte Muskelzuckungen und tonisch-klonische Krämpfe leiten zum Tode über. Diesem geht immer ein Zusammenbruch der Atmung voraus (siehe 1.). Die Herzaktion bleibt noch einige Minuten erhalten. Die Wirkung auf das Atemsystem scheint für den Todesmechanismus entscheidende Bedeutung zu haben.

5. Bei chronischen Vergiftungen mit E 605 kommt es einmal zu einer irreversiblen Schädigung eines Teiles der Cholinesterase, so daß eine Kumulation der Giftwirkung eintritt und der Tod bei Unterschreitung eines Mindestwertes der Cholinesterase unter den geschilderten Symptomen auch mit einer subletalen Dosis plötzlich eintreten kann. Bei chronischer E 605-Zufuhr kommt es aber auch zu morphologischen Veränderungen, insbesondere Ganglienzelldegenerationen sowie Drüsenveränderungen im Sinne einer Hyperaktivität. Durch eine

„sekundäre Giftung“ durch das im Organismus abgespaltene Nitrophenol kommt es außerdem zu Schädigungen des Knochenmarkes mit Anämien.

Eine Zusammenfassung der von den einzelnen Autoren bestimmten akuten DL_{50} für das Tier gibt folgende Tabelle:

Tabelle 7.

Autor	Präparat	Tierart	Zufuhr	DL_{50} mg/kg
DU BOIS	Parathion in Pr. gl.	Ratte ♂	intraperitoneal	7
		Ratte ♀	intraperitoneal	4
		Maus	intraperitoneal	10
		Katze	intraperitoneal	3—5
		Hund	intraperitoneal	12—20
HECHT u. WIRTH	E 605 in Wasser bzw. Netzmittel	Frosch	Lymphsack	200
		Maus	subcutan	10—12,5
		Ratte	per os	6,4
		Katze	parenteral	15
		Kaninchen	parenteral	40
TASCHEN u. WIRRIGER	Folidol 7% (80% Dimeth., 20% Diäth.)	Ratte	subcutan	3,5 (des Gemisches)
W. WIRTH	E 605 chrom. rein E 605 techn. rein	Ratte	per os	6,5
		Ratte	per os	6,5
BOGMANN	E 605 1% w. Lösung	Ratte	subcutan	50
		Ratte	per os	32,5
FRAWLEY u. Mitarb.	Parathion in Cornöl	Ratte ♂	per os	$30,0 \pm 3,6$
		Ratte ♀	per os	$3,0 \pm 0,25$
		Maus	per os	$25,0 \pm 1,8$
		Meer- schweinchen	per os	$32,0 \pm 2,0$

Aus dieser Gegenüberstellung geht hervor, daß die DL_{50} mit der Tierart und dem Zufuhrmodus in gewissen Grenzen schwankt. Dabei dürften die Werte von BOGMANN allerdings doch aus den übrigen herausfallen.

Tabelle 8.

Autor	Präparat	Tierart	Zufuhr	DL_{50} mg/kg
DU BOIS u. Mitarb.	Paraoxon	Ratte	intraperitoneal	1,2
		Ratte	per os	3,4
HECHT und WIRTH	E 600 in Wasser bzw. Netzmittel	Frosch	Lymphsack	30,0
		Maus	subcutan	0,6—0,8
		Ratte	per os	3,0
W. WIRTH	E 600	Ratte	per os	3,0

Aus diesen Werten Schlüsse auf die DL_{50} beim Menschen zu ziehen, erscheint bei näherer Betrachtung jedoch problematisch.

Die erheblich stärkere Giftigkeit des dem E 605 entsprechenden Sauerstoffanalogon E 600 bzw. Paraoxon läßt sich aus der Tabelle 8 ablesen.

III. Die Wirkung des E 605 auf den Menschen.

Nachdem im letzten Abschnitt des II. Kapitels ausführlich über die Pharmakologie des E 605 im Tierversuch berichtet worden ist, soll nunmehr versucht werden, an Hand der bisher aus der Literatur zugänglich gewordenen Vergiftungsfälle des Menschen ein Bild der Erscheinungen und des Ablaufs einer solchen Vergiftung zu entwerfen. Dabei werden zunächst das Symptomenbild der letalen Vergiftung, dann die dabei aufgetretenen pathologisch-anatomischen Veränderungen und Ergebnisse der chemisch-toxikologischen Untersuchungen beschrieben. Im Anschluß daran werden die eigenen Fälle ausgewertet.

A. Die akute letale E 605-Vergiftung des Menschen.

Über die genaue Zahl der bisher durch E 605 bzw. Parathion insgesamt verursachten tödlichen Vergiftungen des Menschen läßt sich wegen des Fehlens einer einheitlichen Statistik vor allem in Deutschland nichts Sicheres aussagen. Für die USA. gab der wohl beste Kenner der Toxikologie der Phosphoresterpräparate, K. P. DU BOIS im Jahre 1953 eine Gesamtzahl von 168 Parathionvergiftungen an, von denen 7 tödlich waren. Hierzu kommen dann für Amerika noch 2 Todesfälle bei Kindern von H. R. CHAMBERLIN und R. E. COOKE sowie von J. M. JOHNSTON (auf die weiter unten noch eingegangen wird). Insgesamt in Amerika bis Ende 1953 also 9 Todesfälle.

Schon in dem Bericht des Committee on Pesticides zur Unterrichtung der amerikanischen Ärzteschaft im September 1950 geben H. K. ABRAMS, D. O. HAMBLIN und J. F. MARCHAND eine Übersicht bezüglich der Befunde der Vergifteten an. Aus dieser Aufstellung geht hervor, daß alle Todesfälle aus dem Kreis der unmittelbar beruflich mit Parathion Umgehenden stammen. Dabei sind diese Fälle fast alle eigentliche Berufsunfälle, die durch unvorsichtiges Hantieren mit dem Mittel zustande kamen.

Etwas anders liegen die Verhältnisse in Deutschland, wo schon bald nach dem tragischen Selbstversuch des Biologen VELBINGER, der tödlich endete, im Jahre 1949 die ersten Todesfälle infolge zufälliger E 605-Aufnahme durch spielende Kinder sowie auch von Selbstmorden berichtet wurde. Die Anzahl der letalen Vergiftungen hielt sich jedoch in mäßigen Grenzen, und zwar auf den auch bei den amerikanischen Fällen bevorzugten Personenkreis in etwa beschränkt. Erst durch den im Frühjahr 1954 in aller Breite in die Presse gelangten Wormser Mordfall erfolgte

dann der lawinenartige Anstieg der E 605-Todesfälle in Deutschland.

Es kann im Rahmen dieser Arbeit nicht in Einzelheiten auf die bisher in der Literatur beschriebenen E 605-Todesfälle eingegangen werden. Es soll jedoch versucht werden, wenigstens die einzelnen Autoren, die Todesfälle mitteilen konnten, hier aufzuführen und eine kurze tabellarische Übersicht der Fälle zu geben. Als besonders tragisch sei der Selbstversuch VELBINGER^s (zit. nach HAGEN und REINL) vorangestellt.

Dieser verabreichte sich im März 1949 5 mg des E 605-Wirkstoffes, da er ähnlich, wie dies Kollegen für DDT getan hatten, dessen Toxizität für den Menschen studieren wollte. Nach einigen Tagen nahm er wieder 10 mg und in den nächsten Tagen wiederum mehrmals 10 mg zu sich, ohne eine Wirkung zu verspüren. Im Juli setzte er den Versuch erneut mit 30 mg fort und am 29. Juli nahm er 80 mg ein. Im Blutbild fanden sich keine Veränderungen. Die Blutzuckerwerte hatten zugenommen. Am 31. Juli nahm er dann 120 mg. Danach trat plötzlich der Tod ein. Bei der Obduktion sollen angeblich keinerlei organische Veränderungen gefunden worden sein.

Nach dem im Abschnitt über die Pharmakologie des E 605 im Tierversuch Gesagten ist dieser tragische Tod des genannten Wissenschaftlers jetzt verständlich. Es muß in diesem Falle durch die wiederholte Gabe an sich nicht letaler E 605-Dosen zu der oben näher geschilderten Schädigung des Cholinesterasesystems gekommen sein mit einer erheblichen Herabsetzung der Fermentaktivität. So mag es bei der Einnahme von nur 120 mg Wirkstoff am 31. 7. dann plötzlich zum Tode gekommen sein. Beachtenswert ist dabei, daß die insgesamt zugeführte E 605-Dosis, die auf diese Weise den letalen Ausgang bewirkt hat, nur 230 mg betragen hat (Fall 1).

ABRAMS, HAMBLIN und MARCHAND teilten 6 Todesfälle (Fall 2—7), J. HAGEN und W. REINL außer den amerikanischen einen (Fall 8), B. TASCHEN und W. WIRRIGER zwei (Fall 9 und 10), S. P. BERG und F. MAIER zwei (Fall 11 und 12), G. JANTZEN einen (Fall 13), H. R. CHAMBERLIN und R. E. COOKE einen (Fall 14), J. M. JOHNSTON unter 5 Parathionvergiftungsfällen bei Kindern einen tödlichen (Fall 15), K. WALLNER einen (Fall 16), J. LEONHARDT einen (Fall 17), G. VOGEL drei (Fall 18, 19, 20), F. DEUSSEN zwei (Fall 21 und 22), P. SEIFERT einen (Fall 23) und in jüngster Zeit K. BÖHMER zehn weitere Fälle tödlicher Vergiftungen durch E 605 (Fall 25—34) mit. Letzterer Autor gibt in seiner Arbeit, einer Übersicht über 7 Selbstmorde, 2 Unglücksfälle und 1 Mord, vor allem die pathologisch-anatomischen Befunde im einzelnen wieder. Außerdem teilt er noch eine Krankengeschichte eines später Verstorbenen, der aber anscheinend nicht seziert worden ist, mit. Diese ist für das Bild einer letal verlaufenen E 605-Vergiftung so charakteristisch, daß sie hier referiert werden soll.

Fall 24. 48jähriger Mann nahm gegen 13.³⁰ Uhr 2 Ampullen E 605 forte. Sofortige Klinikaufnahme. Bei vollem Bewußtsein, ansprechbar, keine Schmerzen, nur etwas aufgeregt. Reflexe völlig normal, Pupillen seitengleich, mittelweit und

prompt reagierend. Gesicht blaß. Über beiden Lungen diffus verteilt einzelne, nicht klingende Rasselgeräusche. Herztöne rein, der 2. Aortenton akzentuiert. RR 270/140 mm Hg. Sofortige Gabe von $\frac{1}{2}$ mg Atropin. Um 14 Uhr Magenspülung, Kohle und Magnesium. Wenige Minuten nach der Magenspülung wurde der Pat. bewußtlos und blieb bis zum Exitus nicht ansprechbar. Bei unverändertem RR langsame Verstärkung der RG über den Lungen, 15³⁰ Uhr komplettes Lungenödem. Gleichzeitig trat eine deutliche Pupillenverengung ein, so daß Pupillen nicht mehr auf Licht reagierten. Aderlaß von 450 ml, wonach sich der Lungenbefund vorübergehend besserte und der Blutdruck kurzfristig auf 200/130 mm absank. Es bestand jetzt eine ganz leichte motorische Unruhe. Krämpfe wurden nicht beobachtet; jedoch beim Prüfen des Babinski bds. deutliches Spreizen, wobei die PSR und ASR eher abgeschwächt erschienen. Etwa ab 16 Uhr Areflexie. Schweißausbruch. RR um 240/135 mm. Von 16 — 19 Uhr keine Änderung, Pat. war tief bewußtlos, Pupillen eng, ohne Reaktion, Reflexe erloschen, starker Schweiß, Lungenödem. Der Blutdruck sank kurz ante finem ab. Während der ganzen Zeit halbstündlich Atropin, insgesamt 12 mg, außerdem Strophanthin. (Exitus offenbar um 19 Uhr).

An Hand der in der Literatur bisher mitgeteilten 34 E 605-Todesfälle läßt sich nun sowohl das klinische Bild der Vergiftung als auch die pathologische Anatomie derselben darstellen. Dabei ergänzen insbesondere die von BÖHMER mitgeteilten Fälle vor allem die bisher etwas spärlichen Angaben über die Pathologie in glücklicher Weise.

Nach Art der Vergiftung zusammengestellt ergibt sich folgendes, bis etwa Dezember 1954, wo die vielen Fälle aus 1954 noch nicht veröffentlicht sind, gültiges Bild (Tabelle 9).

Auch hieraus ergibt sich der große Anteil der Selbstmorde an den tödlichen E 605-Vergiftungen, deren Anteil nach der Selbstmordwelle des Jahres 1954, die schon wieder im Abflauen begriffen ist, naturgemäß auch in der Literatur ansteigen wird. Immerhin sind unter den oben referierten 34 Todesfällen 7 Berufsunfälle, die in Amerika beobachtet wurden, und denen man vor allem wegen des Vergiftungsmodus auch bei uns Aufmerksamkeit schenken sollte. Sie sind nämlich, wie aus den Schilderungen zu ersehen, vorwiegend nach percutaner Aufnahme des Giftes, bzw. nach gleichzeitiger Einatmung des Giftsprays zustande gekommen. Dies beweist, ebenso wie die Fälle 11 und 14, die schon aus den Tierversuchen bekannte Tatsache, daß das E 605 wegen seiner großen Lipidlöslichkeit die intakte Haut zu durchdringen vermag, auch für den Menschen. In der überwiegenden Zahl der Fälle ist die Giftzufuhr per oral erfolgt, sei es durch Arzneimittelverwechslung, sei es in selbstmörderischer Absicht oder auch aus Unachtsamkeit und Unkenntnis bzw. Aufnahme durch Kinder beim Spiel.

Tabelle 9. In der Literatur bis Dezember 1954 veröffentlichte Todesfälle.

Art der Vergiftung	Anzahl
Selbstversuch . . .	1
Berufsunfälle . . .	7
Kinder beim Spiel .	8
Arzneimittelverwechslung . . .	2
Unglücksfall beim Zerstäuben . . .	1
Suicide	13
Morde	2

Hinsichtlich der tödlichen E 605-Dosen läßt sich aus den bisher mitgeteilten Fällen ersehen, daß im allgemeinen 1 Ampulle zu 1,5 ml E 605 forte für den erwachsenen Menschen als die schon letale Dosis anzusehen sein dürfte. Das entspricht einer reinen Wirkstoffmenge von 0,69 g. Dabei muß berücksichtigt werden, daß in manchen der beobachteten Fälle in der geleerten und aufgefundenen Ampulle zu 1,5 ml noch ein nicht näher mengenmäßig angegebener Rest vorhanden war, was wohl, wie man im Versuch leicht feststellen kann, an der Viscosität des Handelsproduktes liegt. Man kann also wahrscheinlich als geringst-tödliche Dosis 1 ml E 605 forte annehmen, was 0,46 g der Reinsubstanz entspricht. Dabei dürfte übrigens die Zumischung des Emulgators im Handelsprodukt für die Resorption nicht ohne Bedeutung sein, da er diese sicherlich zu beschleunigen vermag. Mit der aus den Tierversuchen bestimmten Dosis letalis stimmt der genannte Wert größenordnungsmäßig überein, wenn auch der Mensch etwas empfindlicher gegen das Gift zu sein scheint als die Ratte. Eine verschiedene Giftempfindlichkeit der beiden Geschlechter läßt sich aus dem vorliegenden Material nicht herleiten, da diese wegen der Verschiedenheit der jeweils verwandten Dosen zur Beantwortung dieser Fragestellung zu inhomogen ist. Der Eintritt der Symptome ist bei percutaner Giftaufnahme naturgemäß verzögert und kann erst nach Stunden erfolgen. Der Tod tritt am schnellsten bei peroraler Aufnahme ein. Er kann in wenigen Minuten, aber in anderen Fällen auch erst nach Stunden erfolgen. Auch dieses Verhalten dürfte weitgehend von den Resorptionsverhältnissen und außerdem von der individuellen Empfindlichkeit abhängen. Hierbei spielt eine große Rolle, wie dies die amerikanischen Fälle lehren, ob etwa der Betreffende schon vorher längere Zeit mit E 605 gearbeitet hat und sein Cholinesterasesystem dadurch schon geschädigt war. Dann genügen auch schon nicht letale Dosen, um plötzlich den Tod zu bewirken. Einer der besten Beweise für diese auch aus den Tierversuchen ableitbare quasi „kumulative Giftwirkung“ ist ja auch der tragische Selbstversuch VELBINGERS, der hieraus seine Erklärung findet. Aus dieser Schädigungsmöglichkeit des Cholinesterasesystems durch subtoxische Dosen resultiert die gewerbemedizinische Gefährlichkeit der Phosphoresterpräparate, die zu einer wirksamen Überwachung des gefährdeten Personenkreises die ständige Einzeluntersuchung der Arbeiter verlangt, die hinsichtlich einer eventuellen Paranitrophenolausscheidung und ihrer jeweiligen Cholinesterasewerte beobachtet werden müßten. Diese Untersuchungen sind jedoch technisch nicht ganz einfach und verlangen einen großen Aufwand an personellen und materiellen Mitteln. In Deutschland wird meines Wissens bei den Endverbrauchern kaum jemals auf eine solche mögliche „Kumulativschädigung“ hingewiesen. In letzter Zeit hat diese besondere Gefährlichkeit derartiger Präparate

aus den kurz gestreiften Gründen sogar zu der Forderung geführt, diese nach einer Übergangszeit, in der die gewerbemedizinischen Kontrollmaßnahmen streng durchgeführt werden müßten, ganz zu verbieten (L. TELEKY).

Wenn auch der zeitliche Verlauf der Vergiftung durch E 605 sehr variabel ist, so ist das klinische Bild und auch der pathologisch-anatomische Befund durch eine gewisse Einförmigkeit ausgezeichnet. Die Symptome der akuten, letalen Vergiftung lassen sich zudem aus der im Kapitel über die Pharmakologie des E 605 im Tierversuch geschilderten Pharmakodynamik zwanglos herleiten. Sie stehen damit in vollster Übereinstimmung, wenn auch die Bedeutung der oben ausführlich geschilderten Störungen der Atemmechanik für den Todesablauf und die Ausdeutung der pathologisch-anatomischen Befunde beim Menschen noch kaum berücksichtigt worden sind. Doch lassen sich gerade hieraus die Befunde einheitlich erklären, was im Schlußkapitel versucht werden soll.

Das klinische Bild der tödlichen Vergiftung mit E 605 läßt sich nach D. GROB, J. M. JOHNSTON, H. R. CHAMBERLIN und aus den bisher mitgeteilten etwa 27 Veröffentlichungen über überlebte E 605-Vergiftungsfälle, auf die weiter unten noch kurz eingegangen wird, soweit sie Besonderheiten des klinischen Bildes bieten, folgendermaßen beschreiben:

Die Toxizität des E 605 ist seiner Giftwirkung auf die postganglionären cholinergischen Nerven (muscarinähnlicher Effekt), die präganglionären und motorischen Nerven (nicotinähnlicher Effekt) und seiner Wirkung auf das ZNS zuzuschreiben. Der muscarinähnliche Effekt ist dabei das erste und gewöhnlichste Zeichen der Vergiftung. Infolgedessen sind die ersten Symptome Anorexie und Nausea. Diese werden gefolgt von Erbrechen, Abdominalkrämpfen, excessivem Schwitzen, Speichelfluß, vermehrtem Tränenabfluß und manchmal einer Pupillenverengung. War die Exposition eine stärkere, kommt es dann zu Diarrhoeen, Tenesmen, unwillkürlichem Abgang von Stuhl und Urin, Bläßwerden der Haut, stecknadelkopfgelen, nicht mehr auf Licht reagierenden Pupillen, verschwommenem Sehen, zur excessiven Bronchialsekretion, asthmaähnlicher Atmungserschwerung und Lungenödem mit Cyanose. Wenn Giftspray eingeatmet wurde, sind die Atembeschwerden besonders schwer. Der Blutdruck ist bei schwereren Intoxikationen gewöhnlich erhöht. Im weiteren Verlauf treten nun die nicotinähnlichen Wirkungen in den Vordergrund. Es treten zunächst in den Augenlidern und der Zungenmuskulatur fibrilläre Zuckungen auf. Diese greifen auf die Gesichts- und Nackenmuskulatur und die Augenmuskeln über, was zu ruckartigen Bewegungen der Bulbi führt. Es kommt zu generalisierten Muskelzuckungen und -schwäche. Hiervon sind auch das Zwerchfell und die übrige Atemmuskulatur befallen, so daß die Atmung unter Umständen so erschwert werden kann, daß der Tod eintritt.

Tabelle 10. Übersicht über die bis

Nr., Alter, Ge- schlecht	Gift- aufnahme	Dosis Präparat	Symptome	Über- lebenszeit	Therapie
1 ? ♂	per os mehrfach	insgesamt 230 mg	Anstieg des Blutzuckers, plötzlich Exitus nach 120 mg	—	—
2 38 J., ♂	percutan und Atmung	nicht mitgeteilt	nicht mitgeteilt	15 Std	—
3 31 J., ♂	per os und eingeatmet	?	Übelkeit und Erbrechen	?	—
4 26 J., ♂	percutan und eingeatmet	?	erst 4 Wochen krank, dann erneut Arbeit mit Parathion	6 Std	?
5 ♂	percutan	25% Para- thion- lösung	nach 8 Std Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe, Miosis, Diarrhoe, fibril- läres Muskelzittern Lungenödem, Cyanose, Bewußtlosigkeit	21 Std	Atropin
6 35 J., ♂	percutan und Einatmung	P.-Staub ?	nach 5 Std akuter Krankheits- beginn, Exitus	10 Std	—
7 ♂	percutan und Einatmung	?	am Nachmittag des Arbeitstages erkrankt	8 Std	—
8 17 J., ♀	per os	Folidol ?	Diarrhoe, Bild der Pneumonie, zu- nächst bei Bewußtsein, später soporös	14 Std	Magen- spülung, Kohle
9 3 J., ♀	per os	Folidol ?	nach Minuten Stöhnen, Unsicher- heit, kann nicht mehr stehen, Er- brechen, bis Exitus klar	45 min	Milch
10 21 J., ♂	per os	38 ml Folidol	Schreien, Magenschmerzen, bis zum Exitus bei Bewußtsein	40 min	—
11 3 1/2 J.	percutan	1,16 g E	nach 6 Std Erbrechen mit Angst, Aufschreien, Zittern, Dyspnoe, Lungenödem	etwa 6 1/2 Std	—
12 9 J., ♂	per os	E 605 ?	nach wenigen Minuten Übelkeit, Erbrechen, Gleichgewichtsstörung	1 1/2 Std	—
13 23 J., ♂	per os	100 g E	nach wenigen Minuten Leibschmer- zen, Übelkeit, Erbrechen, Unsicher- heit, Lungenödem, Cyanose, Brady- kardie, Schweiß, Miosis, Koma	etwa 1 Std	Kreislauf- mittel
14 2 J., ♀	percutan	Plantthion	Aufschrei, Kollaps, Bewußtlosig- keit, Tachypnoe und -kardie, Mio- sis, Hyperperistaltik, Lungenödem, Areflexie, RR 140/40 und Hyper- glykämie	etwa 13 Std	Insulin, Atropin, Kreislauf- mittel, O ₂
15 2 1/4 J., ♀	per os	38% Para- thion + DDT	nach 1 Std Aufschreien, später Lungenödem, Cyanose, Bewußt- losigkeit	?	Atropin, Barbit., O ₂

1. 1. 55 mitgeteilten E 605-Todesfälle.

Pathologisch-anatomische Befunde					
Gastrointestinal- trakt	Leber	Nieren	Respirationstrakt	Herz	ZNS
keine Veränderungen nachgewiesen (?) nicht mitgeteilt	keine Ver- änderungen nicht mitgeteilt	keine Ver- änderungen nicht mitgeteilt	keine Ver- änderungen nicht mitgeteilt	— nicht mitgeteilt	keine Veränderungen nicht mitgeteilt
?	?	?	?	?	?
—	—	—	—	—	—
—	—	—	Pneumonie	—	—
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—
Stauung, Schleimhaut blaß	Stauung	Stauung	Lungenbl. und Ödem	—	Hirnödem (Miosis)
		keine Sektion			
Stauung	Stauung	Stauung	Stauung der Lungen, Ödem	—	Hyperämie
		keine Sektion			
Gastroduodeno- jeunit., Hyperämie, Petechien	Stauung, Ödem	Ödem, Hyper- ämie	Lungenödem und Blähals, Petechien	subendo- cardiale Blutungen	Hyperämie
		keine Sektion			
		keine Sektion			

Tabelle 10.

Nr., Alter, Geschlecht	Gift- aufnahme	Dosis Präparat	Symptome	Über- lebenszeit	Therapie
16 2 J., ♀	per os	etwa 5 ml E 605 forte	nach 1 Std Aufschreien, Aufbäumen, nach 4 Std Cyanose, Bewußtlosig- keit, Lungenödem, Bradykardie, Extremitäten schlaff, Miosis	etwa 4 Std 25 min	Atropin, Coramin, Stroph- anthin
17 16 J., ♀	per os	etwa 1 ml E 605 forte	tot aufgefunden	?	—
18 17 J., ♂	eingesatmet und per os	1/2 Teelöffel E 605 auf 8 Liter Wasser gespritzt	Übelkeit, Zusammensacken, Cyanose	20 min nach Be- ginn der Sym- ptome	—
19 49 J., ♀	per os	1 Teelöffel verdünnte E 605- Lösung	rotes Gesicht, Erbrechen, Schwitzen Krämpfe, Irrreden, Bewußtlosig- keit	4 1/2 Std	Sympatol, Lobelin
20 31 J., ♂	per os	1,5 ml E 605 gleichzeitig Alkohol	Zusammenbrechen, Sprache unver- ständlich. Stöhnen	2 Std	—
21 2 1/2 J., ♂	per os	10 ml E 605- Spritz- mittel	sofort Erbrechen, Exitus bei Klinik- aufnahme	1 1/2 Std	—
22 2 1/4 J., ♀	per os	?	Leibschmerzen, Erbrechen, Diar- rhoe, Miosis abw. mit Mydrasis, Hyperperistaltik, Krämpfe, Lungen: feuchter Katarrh	etwa 5 Std	Periston inf., Herz- kreislauf- mittel
23 9 Wo., Säugl.	per os	50 bis 100 mg E 605	nach 10 min Schreien, Erbrechen, Exitus	1/4 Std	—
24 48 J., ♂	per os	2 Amp. E 605	nach 1/2 Std RR 270/140, Bewußt- losigkeit, nach 2 Std Lungenödem, Miosis, Schwitzen, Areflexie	5 1/2 Std	12 mg Stroph- Atropin
25 3 1/2 J., ♀	per os	E 605 ?	nach 1/2 Std Schreien, Gesichts- krämpfe, weitere Daten fehlen	?	Milch, Magen- spülung

(Fortsetzung.)

Pathologisch-anatomische Befunde					
Gastrointestinaltrakt	Leber	Nieren	Respirationstrakt	Herz	ZNS
entzündliche Veränderungen am Magen und Duodenum, Hyperämie der Wandgefäße	Stauung	—	Lungenödem	—	—
o. B.	Verfettung	Hyperämie	Schaumpilz, Lungenödem	akute Rechtsdilat.	Hirnödem
o. B.	Stauung, trüb, leichte Verf.	Hyperämie	Epigl. und Larynxschwellung, Schleimhaut-Petechien, Lungenödem und Blähung	—	Hyperämie, Hirnschwellung
Magen und Darmschleimhautquellung, Petechien	Hyperämie, Ödem	Hyperämie, Ödem	Tracheitis, Lungenblähung, Hyperämie	schlaff	Hyperämie, leichtes Hirnödem
Magenschleimhaut-Hyperämie und Schwellung	alte Cirrhose, Milz, Hyperämie	Stauung Diaped. blutung i. Tub.	akute Lungenblähung und Hyperämie, La. gerötet	Schwielen	Hyperämie, Ödem des Gehirns
Zungenverätzung, Oesophagus-Hyperämie, Magenschleimhaut-Petechien, Stauung	trübe Schwellung Hyperämie	Hyperämie	Lungenödem	—	starke Gefäßfüllung (Miosis)
Oesophagus und Magenschleimhaut gelb	Hyperämie, Leberverfettung	Hyperämie	Hyperämie, Lungenödem	Muskulatur trüb	starke Gefäßfüllung
	Leberverfettung	Hyperämie	Luftwege frei, Hyperämie der Lungen-capillaren	—	—
keine			Sektion		
Magenschleimhaut gequollen, Verätzung, Injektion der Gefäße	trübe Schwellung	o. B.	Lungenödem, Hyperämie	Hyperämie der Capillaren	Hirnödem, Gefäßrupturen

Tabelle 10.

Nr., Alter, Ge- schlecht	Gift- aufnahme	Dosis Präparat	Symptome	Über- lebenszeit	Therapie
26 49 J., ♂	per os	15 ml E 605	tot aufgefunden	?	—
27 17 J., ♀	per os	1 Amp. E 605	nach wenigen Minuten Gesichts- zuckungen, Exitus	wenige Minuten	—
28 35 J., ♀	per os	1 Amp. E 605	tot aufgefunden	?	—
29 25 J., ♂	per os	2 Amp. E 605	moribund aufgefunden	?	—
30 46 J., ♂	per os	E 605 ?	„verkrampft“ tot aufgefunden	?	—
31 51 J., ♀	per os	5 Amp. E 605	sofort Erbrechen, Bewußtlosigkeit, Exitus	8 min	—
32 3 ¹ / ₂ J., ♂	per os	E 605	Zusammenbrechen, Exitus	?	—
33 25 J., ♂	per os	2 Amp. E 605	nicht bekannt	1 Std	—
34 44 J., ♂	per os	E 605 ?	Kopfschmerzen, Erbrechen, Exitus	2 Std	—

Die Wirkungen auf das Zentralnervensystem, dessen Cholinesterase ja ebenfalls blockiert wird, zeigen sich in Schwindel, Unbehaglichkeitsgefühlen, Ruhelosigkeit, Angst und Furchtsamkeit (Zittern), die zuerst erscheinen. Dann folgen schwere, nicht durch Analgetica zu beeinflussende Kopfschmerzen, Gefühl des „Schwebens“, Schlaflosigkeit und schweres Träumen. Bei stärkeren Vergiftungen treten Ataxie, Tremor, Schläfrigkeit, Konzentrationsschwäche, Verwirrungszustände und gelegentlich Desorientiertheit auf. Die Sprache kann verwaschen sein, es kommt zu Wortfindungsstörungen und Hesitieren. Daran schließen

(Fortsetzung.)

Pathologisch-anatomische Befunde					
Gastrointestinal Trakt	Leber	Nieren	Respirations- trakt	Herz	ZNS
Hyperämie der Zunge und des Pharynx, Schleimhaut- Defekte des Magens	Stauung	Stauung	Lungenblähung, Hyperämie	L.-Dil. subendoc. Blutungen	leichtes Hirnödem
Magenschleim- hautblutung, starke Gefäßfüllung	—	—	Lungenblähung	Links-Dil.	Hirnödema, starke Gefäßfüllung
Magenschleimhaut Petechien	Stauung	trübe Schwellung	Schaumpilz im Mund, akute Lungenblähung	subendoc. Blutung	Hirnödem und Hyperämie
Magenschleimhaut Rötung und Pete- chien, starke Gefäßfüllung	trübe Schwellung	—	Lungenblähung und Ödem, Bronchitis	—	Hirnschwellung, Hyperämie
Magenschleimhaut Petechien, starke Gefäßfüllung	Stauung	Stauung	Lungenblähung, Ödem	schlaff	Hirnödem, starke Gefäßfüllung
Magen-Darm- schleimhaut gequollen, gelb- rosa, Petechien	Ver- fettung	Stauung	trockene Lungenblähung	flüssiges Blut	Hirnödem, Blutung, 4. Ventrikel
—	—	—	Lungenblähung, Stauung	flüssiges Blut	Hirnödem, starke Gefäßfüllung
Magen-Darm- schleimhaut hochrot, gequollen, Petechien	Stauung, trübe Schwellung	Stauung, Hyperämie	stärkste Lungenblähung und Stauung	—	Hirnödem, Rhexisblutung in der Brücke, Ggl. degen. Miosis
Magen- und Duo- denalschleimhaut- Blutung	—	—	Randblähung der Lungen	—	Hirnödem, massive Brückenblutung

sich bei den schwersten Fällen Koma, Verschwinden aller Reflexe und generalisierte Krämpfe an.

Naturgemäß ist die Entwicklung der Symptome, insbesondere bei den sehr schnell verlaufenden Todesfällen nach peroraler Einnahme von E 605 in selbstmörderischer Absicht nicht immer so, wie sie hier aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit gegeben wurde. Es werden vielmehr oft sofort die bedrohlichen Symptome z. B. seitens des Atemsystems oder des ZNS (z. B. Bewußtlosigkeit) im Vordergrund stehen. Terminal wird die Atmung flach, mühsam und schnell. Es besteht meist

ein schweres Lungenödem und Cyanose, dann fällt der Blutdruck rapide ab und wird nicht mehr meßbar, die Herzaktion kann das Versagen der Atmung bis zu 10 min überdauern.

Nach dem Tode scheint sich die Totenstarre offenbar besonders schnell auszubilden. Dies läßt sich bei dem Einfluß, den man in neuerer Zeit dem ZNS bzw. dem Cholinesterasesystem bei der Entstehung der Leichenstarre beimißt, eventuell aus der Blockierung dieses Fermentes an den motorischen Endplatten erklären. Umgekehrt wie bei dem Durchschneiden z. B. des Hüftnerven, wonach an dem betroffenen Bein die Starre später eintritt, da keine Reize aus dem ZNS zum Muskel gelangen, könnte man dies allerdings bisher in nur wenigen, aber anscheinend exakt beobachteten E 605-Todesfällen bemerkte auffällig schnelle Starrwerden dadurch erklären, daß infolge eines „Dauerreizes“ durch die Anhäufung des Acetylcholins der Abbau des ATP stark beschleunigt würde.

An der Leiche fallen unter Umständen die sehr ausgedehnten, blauen Livores und bei Besichtigung nicht zu lange nach dem Exitus die engen Pupillen auf. Außerdem ist der Schaumpilz am Munde in vielen Fällen schon bei der äußeren Besichtigung der Leiche zu bemerken.

Auch die pathologisch-anatomischen Befunde sind bei der letalen E 605-Vergiftung des Menschen sehr ähnlich. Wie aus der tabellarischen Übersicht (Tabelle 10) über 34 Fälle hervorgeht, haben alle Autoren bei der Sektion die hochgradige Lungenblähung bzw. ein Lungenödem, die Stauung und Hyperämie in allen Organen sowie vereinzelt Schleimhautblutungen im Gastrointestinaltrakt gefunden. Die Herzhöhlen waren dabei in den meisten Fällen prall mit flüssigem Blut gefüllt. Es fanden sich kleine subpleurale und subendokardiale Blutungen und eine Hirnswellung bzw. ein Hirnödem. Die Gefäße der Hirnhäute und des Gehirns waren meist prall mit Blut gefüllt. In einigen Fällen BÖHMERS wurden auch Rupturen von Hirngefäßen, insbesondere in der Brückengegend im Bereich des 4. Ventrikels, gefunden. Es sei im folgenden das anatomische Bild der E 605-Vergiftung, wie es BÖHMER beschreibt, wörtlich zitiert, wenn auch nach der Beschreibung der eigenen Fälle eine teilweise andere Erklärung versucht werden wird.

„Das Gift wirkt offenbar zunächst örtlich durch Ätzung, ähnlich wie Blausäure und Strychnin es tun können. Der zweite Ort der Einwirkung ist in allen beschriebenen Fällen der Magen-Darmkanal. Fast immer finden wir neben der Reizung des Schlundes, der Speiseröhre und der Luftröhre im Magen die akuten Zeichen der Verätzung mit kleinen bis flächenhaften Blutaustritten unter die Schleimhaut, teilweise mit Schleimhautdefekten und daneben eine auffällige, aus anderen Vergiftungen kaum bekannte Füllung der Venen unter der Serosa der Magenaußenwand mit einer auffälligen Transparenz der Magenwand, wie sie ähnlich nur bei Blausäurevergiftung gesehen wird. Die Auflockerung der Magenschleimhaut und zugleich der ganzen Muskelwandung bis in die Schichten der Serosa hinein, die mausfellartige Durchtränkung der Schleimhaut und der Serosa des

Duodenum und der oberen Dünndarmschlingen mit starker Querfältelung namentlich der Duodenalschleimhaut hat an Metallvergiftungen denken lassen. ...“ Und weiter: „In den akut tödlichen Fällen wird ohne Ausnahme das Lungenödem als Ausdruck der schweren toxischen Kreislaufschädigung beschrieben“. Er weist dann noch auf Nierenschädigungen, insbesondere des Tubulusapparates (s. oben) hin, die weitere Aufmerksamkeit verdienten. Er fährt dann fort: „In anatomischer Beziehung läßt sich aus den 10 beschriebenen Fällen ein Bild gewinnen, das man in Zukunft kaum übersehen darf. Lokale Rötung und Ätzung im Munde, Rötung und Schwellung der Speiseröhre, Rötung, Blutaustritte, auffällige Blutfüllung der Außenwand und Transparenz des Magens im Zusammenhang mit mehr oder weniger deutlicher Zunahme der Schleimhautfältelung im Magen und Duodenum, Blutungen und Verätzungen vor allem in der Magenstraße, mausfellartige oder samtähnliche Quellung und Schwellung der Zwölffingerdarmwand und tieferliegender Darmabschnitte, Blutfüllung der Herzhöhlen mit vorwiegend flüssigem Blut, Spannung der Hirnhäute, Verstrichensein der Hirnoberfläche, pralle Füllung der Blutgefäße in den Hirnhäuten, wäßrige Durchfeuchtung und Vermehrung des Blutgehaltes im Gehirn, schließlich kleinste und auch grobsichtig erkennbare Blutaustritte in allen Teilen des Großhirns, vor allem auch in der Brücke. ...“

Die wenigen bisher bei tödlichen E 605-Vergiftungen mitgeteilten Cholinesterasewerte lassen noch kein einheitliches Bild erkennen. Sie seien in der Tabelle 11 kurz zusammengestellt.

Tabelle 11.

Fall Nr.	Dosis	Cholinesterasewerte
25	?	Serum 41%, Erythrocyten 27%
26	15 ml (?)	Serum 15%, Erythrocyten 50%
34	?	Serum 100%, Erythrocyten 65%

Aus diesen sämtlich von BÖHMER mitgeteilten Werten wird die Notwendigkeit ersichtlich, diese Cholinesterasebestimmungen systematisch bei Todesfällen durch E 605 durchzuführen, wobei zunächst das Verhalten dieses Fermentes nach dem Tode beim Menschen genauer zu untersuchen bliebe.

In der nun folgenden tabellarischen Übersicht (Tabelle 12) sind aus den obenzitierte Arbeiten die bei der chemischen Untersuchungen der Leichenteile gefundenen E 605-Mengen zusammengestellt. Dabei muß berücksichtigt werden, daß zum Teil von den Untersuchern die Anwendung etwa der Methode von AVERELL und NORRIS auf die Untersuchung von Leichenmaterial verschieden gehandhabt wurde bzw. die Methoden erst entwickelt wurden.

So ist ein Vergleich der gefundenen Werte untereinander nur mit Vorsicht möglich. So arbeiteten KAISER und LANG mit entweißten Organpreßsäften, VOGEL isolierte das Gift zunächst durch Wasserdampfdestillation, woran sich auch bei den BÖHMERSCHEN FÄLLEN LUTZ hielt und BREINLICH bestimmte unmittelbar nach Verseifung des Trichloressigsäurefiltrates der Organe das Nitrophenol. Die Einzelheiten der Methode sind oben geschildert. Ergänzend sei hier angeführt, daß bei der Wasserdampfdestillation der Leichenteile eine quantitative Isolierung des

Tabelle 12. Gefundene E 605-Mengen aus der Literatur.

Nr.	Alter Ge- schlecht	Dosis	Überlebenszeit	Methode	Magen	Leber mg-%	Milz, Lunge mg-%	Nieren mg-%	Urin mg-%	Blut mg-%	Gehirn mg-%
23	9 Wo., Säugl.	50—100 mg	etwa 1/4 Std	K. u. L.	10—15 mg	etwa 0,5	—	—	—	0,5—1	—
17	16 J., ♀	1 Amp.	?	K. u. L.	—	Milz, Leber 17,5	M. 22	—	—	—	—
20	31 J., ♂	1 Amp. + Alkohol	2 Std	A. u. N. WDD	11,67 mg	0,06	—	—	0,44	1,2	1,6
28	35 J., ♀	1 Amp.	?	A. u. N. WDD	0,9 mg/ 12 ml	—	—	—	—	0,4	—
29	25 J., ♂	2 Amp.	?	A. u. N. WDD	1,1 mg/ 200 ml	—	—	—	—	0,2	—
16	2 J., ♀	5 ml	4 Std 25 min	Beinkl.	70 mg-%	0,96	M. 0,9 L. 0,93	0,33	1,2	1,7	0,38
31	51 J., ♀	5 Amp.	8 min	A. u. N. WDD	5,2 mg/ 60 ml	0,011	L. 0,03	0,05	—	0,1	—
26	49 J., ♂	15 ml	?	A. u. N. WDD	8 mg/ 100 ml	—	—	20	—	—	—
19	49 J., ♀	1 Teelöffel verdünntes E 605	4 1/4 Std	A. u. N. WDD	12,5 mg	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
22	21/4 J., ♀	?	etwa 5 Std	nicht angegeben	25,0 mg-%	10,5	—	10,5	—	—	2,3
30	46 J., ♂	?	?	A. u. N. WDD	31,5 mg/ 50 ml	—	—	—	—	0,6	—
32	31/2 J., ♂	?	?	A. u. N. WDD	1,7 mg-%	—	—	—	0,1	0,2	—
34	34 J., ♂	?	2 Std	A. u. N. WDD	0,4 mg-%	—	—	—	0,35	0,5	5,7

E 605 aus Leichenmaterial nicht möglich ist, da die Substanz keine gute Wasserdampflichkeit besitzt.

Naturngemäß wurde bisher im Magen am häufigsten der Nachweis geführt, wobei die Mengen des gefundenen Giftes durch Erbrechen und wohl auch je nach zeitlichem Ablauf außerordentlich stark variieren. Aus den bisher mitgeteilten Werten läßt sich auch hier zunächst nicht ein bestimmtes Verhalten des E 605 oder etwa eine Bevorzugung bestimmter Organe oder Organsysteme herleiten. Interessant ist dabei vor allem der von BREINLICH chemisch untersuchte Fall 16. bei dem allein bisher wenigstens die wichtigsten Organe gleichzeitig untersucht worden sind und so Relationswerte vorliegen.

Wenn auch die ausführliche Behandlung der bisher mitgeteilten zahlreichen, durch ärztliche Hilfe überlebten E 605-Vergiftungen des Menschen den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen würde, so soll doch der Vollständigkeit halber kurz auf Besonderheiten hingewiesen werden bzw. ein Literaturhinweis gegeben werden.

Sieben überlebte Vergiftungen, auch gewerblicher Art, finden sich bei J. HAGEN und W. REINL, ein weiterer, gewerbemedizinisch interessanter bei K. HUMPERDINCK. W. TEICHMANN und B. HEIDSIECK sahen bei einem mit Atropin, Analeptics und Magenspülung behandelten Fall eine Gastritis hypertrophicans und eine vorübergehende ST-Senkung im EKG, die um so bedeutsamer war, als die Patientin zufällig einen Monat vor der Intoxikation ein normales EKG geboten hatte. C. SASSI teilt einen Vergiftungsfall bei einem Chemiker mit, bei dem die Giftaufnahme hauptsächlich durch Einatmen erfolgt war und die Serumcholinesterase auf 45% erniedrigt war. J. M. JOHNSTON gibt 4 Fälle bei Kindern an, die trotz zum Teil sehr starker Cholinesteraseerniedrigung in Heilung ausgingen. H. R. CHAMBERLIN und R. E. COOKE schildern einen klinisch sehr genau beobachteten Vergiftungsfall bei einem Kinde, bei dem noch 8 Tage nach der Giftexposition die Serumcholinesterase 20%, die der Erythrocyten 17% des Normalwertes betrug. Dies ist besonders interessant im Hinblick auf die bei tödlichen Vergiftungen gefundenen Cholinesterasewerte und zeigt deutlich die oben schon beschriebene langsame Erholung bzw. Nachbildung der Cholinesterase. K. JAETH konnte einen sehr schwer vergifteten Mann, bei dem die Serumcholinesteraseaktivität nur noch 18,7% des Normalwertes betrug, ohne Atropin retten. F. DEUSSEN sah bei einem eine E 605-Vergiftung überlebenden Kind wechselnd weite Pupillen. J. ZAUNER sah bei einer Frau, die gleichzeitig mit dem E 605 10 Tabletten Adalin genommen hatte, trotz schwerster Vergiftungserscheinungen klares Bewußtsein, völliges Fehlen einer Pupillenstarre und der sonst beobachteten Areflexie. Weitere Fälle geretteter Vergiftungen geben H. STEIM und WEISSBECKER und H. J. KRÄNZLE. H. HAMM und U. v. PENTZ berichten über

Nierenschädigungen bei drei unter länger dauernder E 605-Einwirkung bei der Arbeit stehenden Patienten und regen an, mehr auf derartige eventuell mögliche Nierenschäden zu achten. F. RAUSCH und W. LADWIG beobachteten schließlich bei einer E 605-Vergifteten neben vorübergehenden EKG-Veränderungen im Sinne einer Sinusbradykardie und Durchblutungsstörungen des Herzmuskels erstmals die Entwicklung einer bleibenden Hyperglykämie, Glykosurie und eines Diabetes mellitus, die vorher klinisch gesichert nicht bestanden hatten. Über Hautschäden berichteten PH. JANSON und W. SCHNEIDER. Von großem gewerbemmedizinischen Interesse ist weiter die Arbeit von W. T. SUMERFORD, J. HAYES, J. M. JOHNSTON, K. WALKER und J. SPILLANE, die 258 Personen, die einer beruflichen Parathionexposition ausgesetzt waren, ein Jahr lang klinisch überwachten. Die Angehörigen der Gruppen, die einer intensiven Einwirkung ausgesetzt waren, vor allem die bei der Erzeugung des Giftes Beschäftigten, die gewerblichen Schädlingsbekämpfer, aber auch die nur von Fall zu Fall Beschäftigten zeigten eine deutliche Senkung der Serumcholinesterasewerte während der Dauer der Spritzperiode. Die nach der „Delta-pH-Methode“ (s. oben) gefundenen Werte betrugen im Mittel 0,46, 0,65 und 0,69 gegenüber 0,72 als mittlerem Normalwert. Die beobachteten Erkrankungen waren im allgemeinen sehr mild und wurden nur bei gleichzeitig vorhandener deutlicher Cholinesteraseerniedrigung mit der Einwirkung des Insecticids in Beziehung gesetzt.

Diese Angaben mögen zum Hinweis auf die wichtigsten klinischen Veröffentlichungen zur E 605-Vergiftung genügen. Auch auf dem Gebiet der Klinik dürfte eine restlose Aufklärung aller Probleme, insbesondere wohl der Spätschädigungen und der chronischen Intoxikation, noch der Zukunft überlassen bleiben.

B. Die eigenen Fälle letaler E 605-Vergiftung.

Am Kieler gerichtsmedizinischen Institut konnten bisher 11 Todesfälle durch E 605 untersucht werden. Davon ist einer wegen des Fehlens jeglicher Anamnese und des hochgradigen Fäulniszustandes der Leiche nicht geeignet, im Rahmen der vorliegenden Arbeit mitgeteilt zu werden. Von den 10 verbleibenden Todesfällen wurden drei im Jahre 1953, sechs im Jahre 1954 und einer im Jahre 1955 beobachtet. Es handelte sich hierbei in einem Falle um eine Arzneimittelverwechslung, in einem weiteren Falle um einen wahrscheinlichen Mord und bei den übrigen acht um Suicide.

Bei Beginn der Untersuchungen war zunächst nur die Methode von AVERELL und NORRIS bekannt, später kam durch Briefwechsel mit KAISER und BREINLICH die Kenntnis der Untersuchungstechniken der

genannten Autoren hinzu. Es wurden jedoch gewisse Abänderungen der Technik vorgenommen.

Im allgemeinen war der Gang der chemischen Untersuchung bei den nun mitgeteilten Fällen so, daß die fein zerkleinerten Organe mit dem der angesetzten Menge entsprechenden Volumen Wasser und Trichloressigsäure versetzt wurden. Nach gutem Durcharbeiten mit dem Pistill und Absitzenlassen wurde abfiltriert und mehrmals mit Wasser nachgewaschen. Das meist etwas trübe, gelbliche Filtrat wurde dann mit Äther erschöpfend ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde über Natriumsulfat getrocknet und danach der Äther bei möglichst niedriger Temperatur abgedampft. Hierbei wurden meist gelbbraune, oft auch etwas rötlich gefärbte, flüssige, stechend und vielfach typisch nach E 605 riechende Rückstände erhalten. Diese wurden mit absolutem Alkohol auf ein bestimmtes Volumen eingestellt. Von diesen alkoholischen Lösungen ausgehend, wurde dann die Bestimmung nach AVERELL und NORRIS vorgenommen. Dabei wurde jeweils die ganze Extinktionskurve am UNICAM-Spektrophotometer aufgenommen, um die Identität des entstehenden blavioletten Farbstoffes nachzuweisen. Als Leerwert dienten jeweils gleiche Mengen der alkoholischen Endlösungen der Organaufarbeitung, die dem gleichen Verfahren, jedoch ohne Reduktion mit Zink, unterzogen wurden. Bei diesem Vorgehen haben wir niemals, auch nicht bei Blut, den von KAISER angenommenen sog. „Blutnitrokörper“ zu Gesicht bekommen. Dies dürfte vor allem darauf zurückzuführen sein, daß bei dem von uns benutzten Verfahren in der Kälte entweißt wird. Wie oben schon ausgeführt, nimmt KAISER die Fällung mit Trichloressigsäure in der Siedehitze vor, ein Verfahren, bei dem die Gefahr der Entstehung von Isomeren des E 605, das sich ja in der Wärme umlagern kann, besteht. Außerdem konnten wir durch Aufnahme der Kurven auf monochromatischem Wege mit Sicherheit immer wieder das schon von AVERELL und NORRIS angegebene Maximum von 555 m μ nachweisen. Die quantitative Auswertung erfolgte an Hand einer entsprechenden E 605-Eichkurve.

In den meisten der Fälle wurde dann der Rest der alkoholischen „Endlösungen“ mit Natronlauge verseift und das dabei entstehende Paranitrophenol nach Ansäuern mit Äther extrahiert. Dabei war es meist nicht leicht, die Diäthylthiophosphorsäure abzutrennen. Diese konnte durch vorsichtiges Abdunsten der wäßrigen Lösung auf dem Wasserbade verjagt werden. Die erhaltenen P-nitrophenol-Rückstände wurden, wenn genügend Substanz vorhanden war, durch Mikrosublimation nach KOFLER gereinigt und durch ihren Mikroschmelzpunkt und ihre Eutektica bzw. durch Mischschmelzpunkt identifiziert. Außerdem wurde dies, insbesondere wenn die Menge des Hydrolysates für die Mikrosublimation zu gering war, in vielen Fällen der Rückstand mit verdünntem Ammoniak aufgenommen und in kleinen Portionen der Papierchromatographie nach PFEIL unterzogen. Die Rf-Werte wurden durch mitlaufende Kontrollen von Paranitrophenol bestimmt. Dadurch wurde man unabhängig von der sonst zur exakten Bestimmung der Rf-Werte erforderlichen Temperaturkonstanz. Die unmittelbar sichtbaren gelben Flecke wurden aus dem Papier ausgeschnitten und mit n/20 NaOH extrahiert. Diese Lösungen wurden gegen einen Papierleerwert spektrophotometrisch ausgemessen. Hierbei fand sich das für Paranitrophenolnatrium charakteristische Maximum bei 400 m μ . Somit war also die E 605-Substanz selbst und eines ihrer Bruchstücke mit Sicherheit chemisch zu identifizieren.

In einzelnen Fällen wurden auch parallel zu dem geschilderten Vorgehen getrennte Organansätze nach PFEIL untersucht. Also mit Alkohol extrahiert und schon im ersten alkoholischen Organextrakt durch Eindampfen auf dem Wasserbade der Wirkstoff verseift. Nach entsprechender Isolierung des Nitrophenols

wurde dann papierchromatographiert. Dieses Verfahren bewährt sich aber anscheinend nur, wenn größere Mengen des Giftes vorhanden sind und führt auch bei älteren, schon faulen Leichenteilen nicht immer zum Erfolg. Es werden dann wohl stark gelbgefärbte Lösungen erhalten. Wenn man die Rohrückstände zur Papierchromatographie aufträgt, so fließen die zunächst gut wandernden gelben Flecke im weiteren Verlauf oft so stark auseinander bzw. bilden derartige „Schwänze“, daß man sie sehr schlecht aus dem Papier herausbringen kann. Dies scheint durch nicht näher bestimmbare Abbauprodukte in den faulenden Leichenteilen, die bei dem Verfahren mit erfaßt werden, bedingt zu sein.

Die Destillation mit Wasserdampf vor der Bestimmung nach AVERELL und NORRIS halten wir für nicht unbedingt nötig und oft sogar für nachteilig, da nach unseren Erfahrungen das E 605 nur mäßig wasserdampfflüchtig ist, wie auch durch eine Anfrage beim Hersteller bestätigt wurde. Vielleicht lassen sich hieraus auch die negativen Bestimmungen VOGELS z. B. in manchen Organen erklären. Sehr brauchbar ist die Wasserdampfdestillation dann, wenn es zunächst auf den sicheren qualitativen Nachweis ankommt. In einem unserer Fälle wurde ein größerer Sammelansatz aus verschiedenen Organen mit Wasserdampf destilliert und das erhaltene Destillat mit Äther ausgeschüttelt. Nach Trocknen und Verjagen des Äthers wurde dann in absolutem Alkohol direkt die sehr charakteristische Ultraviolettabsorptionskurve des E 605 aufgenommen. Dieses Verfahren ist dann eine weitere, außerordentlich beweisende Sicherung der chemischen Untersuchung des Leichenmaterials.

Es werden nun die einzelnen, bisher bearbeiteten Fälle ausführlich mitgeteilt, wobei in der Mehrzahl eine möglichst vollständige Untersuchung aller Organe, so weit sie zur Verfügung standen, durchgeführt wurde, um einen gewissen, bisher noch nicht vorhandenen, bilanzartigen Überblick über die Verteilung des E 605 in der Leiche zu bekommen.

Fall 1. Ein 9jähriger Junge sollte morgens nüchtern das Wurmmittel „Ascaridol“ bekommen. Die Mutter des Jungen vergriff sich und verwechselte das Arzneimittel mit der unmittelbar im Küchenschrank daneben stehenden Flasche mit E 605 forte. Diese Verwechslung konnte um so leichter erfolgen, da die Flaschen mit ihrer Rückseite zum Betrachter standen und die Frau lediglich auf die Graduierung achtete. Beide Flaschen hatten die gleiche Größe und trugen auf der unbezeichneten Rückseite eine Graduierung von 15 ml. (Die Verpackung des E 605 forte wurde später geändert.)

Der Junge bekam auf einem Löffel 10 Teilstriche, entsprechend 4,67 ml des reinen E 605-Wirkstoffes in den leeren Magen. Er schüttelte sich und klagte über den „bitteren“ Geschmack. Man redete ihm zu, die „Medizin“ bei sich zu behalten. Er aß nun eine Schnitte Brot. Nach etwa 10 min sagte er, daß ihm schlecht werde und ging hinaus. Unmittelbar darauf wurde er draußen mit hochgradiger Cyanose des Gesichtes und Schaum vor dem Mund tot aufgefunden. Erst der herbeigerufene Arzt stellte die Verwechslung der Flaschen fest (!).

Die am Nachmittag des Todestages vorgenommene Sektion hatte folgendes Ergebnis:

Die *Livores* waren blaurot, der *Rigor* stark ausgeprägt, die *Pupillen* waren eng.

Im *Oesophagus* fand sich in der Mitte eine etwa 2 DM-große Blutung im aufgelockerten Gewebe. Die Schleimhaut des *Magens* war in Falten gelegt, deren Höhe eine hochgradige Rötung mit stärksten Gefäßfüllungen und kleinen Blutungen zeigte. Die Schleimhaut war geschwollen und gerötet, die Magenwandvenen stark gefüllt. Der *Dünndarm* zeigte eine hochgradig gerötete Schleimhaut mit zahlreichen in Faltenhöhen stehenden kleinen Blutungen. Die Darmwandgefäße waren

sehr stark gefüllt. Die *Trachea* und die großen *Bronchien* enthielten sehr reichlich zähen, grauweißen, fadenziehenden Schleim, ihre Schleimhaut war aufgelockert. Die *Lungen* waren maximal gebläht, auf dem Schnitt graurot, blutarm und ohne Ödem. In den *Bronchiolen* reichlich zäher Schleim. Die Gefäße enthielten reichlich dunkelrotes, flüssiges Blut. Die *Ventrikel* des *Herzens* waren sehr stark erweitert, besonders der rechte. Sie enthielten sehr reichlich dunkelrotes, flüssiges Blut. Die Muskulatur des rechten Ventrikels war schlaff. Die *Leber* war auf dem Schnitt bräunlich-rot, von feuchtem Glanz mit einigen verwaschenen hellgelben Flecken, in denen die sonst deutliche Lappchenzeichnung aufgehoben war. Sie war sehr blutreich. *Milz* und *Nieren* waren sehr blutreich und gestaut. Ebenso das *Pankreas*. Die *Blase* war mäßig kontrahiert, ihre Schleimhaut von vermehrter Gefäßfüllung. Im Bereiche der Basis und der Brücke befanden sich kleine Blutungen. Das Gehirn war groß und schwer, die Rinde verquollen, besonders im Stirnhirn, die Marksubstanz ziemlich trocken.

Histologisch fanden sich in der *Niere* eine Schwellung der Kanälchenepithelien mit teilweiser Auflösung der granulären Plasmastrukturen, eine hochgradige Blutfüllung der intratubulären Capillaren und der axialen Gefäßgarben. In den Venen vielfach Blut-Plasmaentmischungen und reine Plasmafüllungen. In der *Leber* eine hochgradige Blutfüllung der intraacinösen Capillaren sowie eine deutliche Schwellung und teilweise Ablösung der Kupffer-Zellen. Im *Herzen* eine Schwellung der Capillarendothelien, eine capillare Stauung sowie auffallend viel deformierte Herzmuskelzellen. In den *Lungen* ein starkes Ödem, eine hochgradige capilläre und venöse Stauung, eine Stase der Capillaren, vielfach Randstellung der Leukocyten und Leukocytenemigrationen, eine leichte Verquellung der Arterienwände, in denen und Leukocytenemigrationen, eine leichte Verquellung der Arterienwände, in den Venen vielfach nur Plasmafüllungen. In der *Milz* eine starke Blutfüllung der Pulpa, Schwellung der Sinusendothelien, weniger auch der Reticulumzellen. Die Cholinesteraseaktivität des Vollblutes betrug nach AMMON 35% der Norm.

Im Blut war die Reaktion nach SCHWED und SCHMIDT schon in der Kälte positiv.

In 100 g Magen fanden sich nach dem oben geschilderten Verfahren 5,35 mg E 605. Auch die Verseifung führte zu dem annähernd gleichen Wert. In Gehirn, Muskulatur und Leber konnte E 605 nur in Spuren nachgewiesen werden.

Fall 2. Eine 58jährige, schon länger als depressiv bekannte Frau wurde gegen 11 Uhr tot im Badezimmer aufgefunden. Im Abortbecken fand sich eine gelbliche Flüssigkeit, die asserviert wurde. Im Hause befand sich eine 1 Liter-Flasche E 605 forte (Gärtnereibetrieb), zu der die Verstorbene Zugang hatte. Dosis etwa 1 Schluck aus dieser Flasche. Überlebenszeit wahrscheinlich nur einige Minuten.

Die *Sektion* erfolgte 2 Tage später. Die *Livores* waren blaurot, die *Starre* in Lösung begriffen, die *Pupillen* waren mittelweit, die Leiche kotverschmiert.

Im *Oesophagus* fand sich reichlich milchige, gelbe, nach Möbelpolitur (!) riechende Flüssigkeit bei grauweißer Schleimhaut. Der *Magen* schimmerte auf bläulich-rot durch und enthielt etwa 150 ml milchig-weißer, nach Möbelpolitur riechender Flüssigkeit. Seine Schleimhaut war düsterrot verfärbt, im Bereich der großen Kurvatur fanden sich dicht an dicht punktförmige und flächenhafte Blutungen, besonders auf den Schleimhautfalten. Der Bereich der kleinen Kurvatur war mit Schleim bedeckt. Im *Duodenum* fand sich reichlich milchiger Schleim von gleichem Geruch. Die Schleimhaut war hier verquollen, ziemlich steif und fest und auf den Falten gerötet.

Die *Trachea* enthielt reichlich fädigen Schleim bei starker Schleimhautrötung. Die *Lungen* waren dunkelblaurot und stärker lufthaltig, ihre Schnittflächen ziemlich trocken und von mittlerem Blutgehalt. In den *Bronchien* und *Bronchiolen*,

deren Schleimhaut gerötet war, reichlich glasiger, fädiger Schleim. In den Gefäßen reichlich dunkelrotes, flüssiges Blut. Das Herz war schlaff und dilatiert, auf dem Schnitt blaßblaurot. Die Leber war braunrot und von vermehrter Blutfüllung. In der Milz, den Nieren und im Pankreas fand sich ein erhöhter Blutgehalt, die Bauchraumgefäße waren stark mit dunkelrotem, flüssigem Blut gefüllt. Die mäßig gespannte Dura zeigte ein kleines Meningeom. Das Gehirn war auf dem Schnitt mäßig durchfeuchtet mit zerfließlichen Blutpunkten; die Hirngrundgefäße waren prall mit Blut gefüllt.

Histologisch fanden sich in der Lunge die Alveolen weithin mit homogen eosinroten Massen ausgestopft, teilweise mit vereinzelt Erys, die Septen teilweise nicht mehr erhalten, in anderen Bezirken Alveolen stärkstens erweitert, mit Septenzerreißen und Ablösung des Epithels. Die Capillaren waren prall gefüllt, in den Bronchiolen fanden sich zum Teil homogen angefarbte Massen. Es bestand also eine Stauung und eine akute Lungenblähung. Die Capillaren der Leber waren stärker mit Erys gefüllt, die Bälkchen teilweise auseinandergedrängt. Es bestand eine mittel- bis grobtropfige, vorwiegend zentrale Verfettung der Leberzellen. Diagnose: Stauung. In der Niere waren die Glomeruli intakt, das Protoplasma der Tub. cont. ist homogen rot angefarbt, die Kerne meist nicht mehr angefarbt, strukturlos und teilweise deutlich geschwollen. Die Capillaren, insbesondere im Bereich der Sammelröhrchen, sind prall mit Erys gefüllt. Die Arteriolen sind mit Plasma gefüllt, also das Bild einer stärkeren Stauung und beginnender Autolyse. Im Herzen außer einer Hyperämie kein pathologischer Befund. In der Milz bestand ebenfalls eine hochgradige Hyperämie, die auch der Dünndarm aufwies. In der Nebenniere fand sich eine mäßige Entfettung der äußeren Rinde und in der Thyreoidea außer einer hochgradigen Hyperämie als Nebenbefund eine Struma mikro-makrofollicularis.

Chemische Untersuchung. Im Blut war die Reaktion nach SCHWERT und SCHMIDTSCHON in der Kälte stark positiv.

Im Mageninhalt war die Vorprobe nach VÖLKSEN positiv. In dem gesamten Mageninhalt von 60 ml, der deutlich nach Möbelpolitur roch, fanden sich über das Nitrophenol bestimmt noch 4,07 g E 605! Hierbei konnte das Paranitrophenol durch den Mikroschmelzpunkt bei 113°, sein Eutektikum mit Acetanilid bei 30° und mit Benzil bei 61–62° sowie den Mischschmelzpunkt identifiziert werden. Wegen des eigenartigen Geruches wurde der Mageninhalt auch mit Wasserdampf destilliert, um eventuell Lösungsmittel nachweisen zu können. Hierbei zeigte auch das Wasserdampfdestillat alle Reaktionen des E 605. Im Gehirn, Leber, Nieren und Muskulatur konnte E 605 nicht nachgewiesen werden. In den 100 ml mit asservierter gelber Abortschüsselflüssigkeit, die ebenfalls einen politurartigen, sonst nicht bei E 605-Lösungen zu beobachtenden Geruch hatte, war die Probe nach VÖLKSEN positiv. Sie enthielt über das Nitrophenol bestimmt insgesamt 276,4 mg E 605.

Fall 3. Am 26. 12. 53 wurde der 23jährige R. an der Straße in einem Durchgang liegend tot aufgefunden. In 9,20 m Entfernung von der Leiche fand sich Erbrochenes, in rund 40 m Entfernung von ihr Glasscherben und Reste eines schwarzen Etiketts mit der Aufschrift „Gift“. Vor dem Haus neben der Fundstelle der Leiche fand sich eine größere Schleimspur. Auch um Nase und Mund der Leiche waren starke Schleimverschmutzungen aufgefallen. In der Nacht hatte der Verstorbene bis gegen 3⁰⁰ Uhr gezecht und aus Liebeskummer im Beisein eines Zeugen etwas nach 3 Uhr aus einer kleinen Glasflasche mit Schraubverschluß, deren Reste später asserviert wurden, getrunken, die er dann auf dem Pflaster zerbrach. Der Zeuge hielt die Flasche, an deren Scherben er gerochen haben will, für eine kleine Underbergflasche. Nach dem Trinken schlug der Verstorbene lang hin und wurde

von dem Zeugen wieder aufgestellt, war aber sehr steif dabei. Er hat dann von seinem Liebeskummer gesprochen, worauf der Zeuge ihn verließ. Bis zum Einsetzen der Symptome hat der Verstorbene also (bis zur Fundstelle der großen Schleimspur) noch rund 40 m zurückgelegt. Exitus anscheinend nach längstens $\frac{1}{2}$ Std., Dosis wahrscheinlich 15 ml E 605.

Bei der am Nachmittag des gleichen Tages vorgenommenen Sektion waren die *Livores* blauröt und sehr ausgedehnt, der *Rigor* sehr stark entwickelt, die *Pupillen* mittelweit und rund und in Nase und Mund reichlich Schleim vorhanden. Auch die Kleidung war stärker mit Schleim beschmutzt.

Im *Pharynx* fand sich massenhaft zäher, grauweißer, mit Schaum vermischter Schleim. Die Schleimhaut des *Oesophagus* war leicht bläulich verfärbt. Der *Magen* enthielt etwa 20 ml aromatisch riechender bräunlicher Flüssigkeit. Seine Schleimhaut war stark geschwollen und gerötet mit zahlreichen streifigen und flächenhaften Blutungen. Die Schleimhaut des *Duodenums* war ebenfalls geschwollen und gerötet mit kleinen Blutungen auf den Faltenhöhen. Ein gleicher Befund fand sich mit Ausnahme der Blutungen in der *Dünndarmschleimhaut*. Die Halsvenen waren prall mit flüssigem Blut gefüllt. Es fand sich ein *Glottisödem*. Im *Larynx* fand sich reichlich Schleim; seine Schleimhaut am Eingang war sehr stark gefaltet, flüssigkeitsdurchtränkt und bläulich verfärbt. Die *Trachea* und die *Bronchien* enthielten sehr reichlich Schaum und zähen weißen Schleim bei blasser Schleimhaut. Die *Lungen* waren hochgradig gebläht und überlagerten den Herzbeutel. Ihrer Schnittfläche entströmte ein alkoholischer und auch eigenartig aromatischer Geruch. Sie war fleckig, dunkelgraurötlich, sehr blutreich mit abdrückbarem, schaumigem Saft. In den *Bronchiolen* zäher, grauweißer Schleim. Die Gefäße enthielten dunkelrotes, flüssiges Blut. Das *Herz* zeigte eine erhebliche Dilatation, besonders des rechten Ventrikels, bei reichlich locker geronnenem dunkelrotem Blut. Die Muskulatur war links steif, rechts schlaff und auf dem Schnitt von fleckiger Blutverteilung. Die *Leber* war groß, geschwollen und prall-elastisch. Auf dem Schnitt war sie sehr blutreich, ohne erkennbare Läppchenzeichnung und hatte den gleichen Geruch wie die Lungen. *Milz*, *Nieren* und *Pankreas* waren sehr blutreich und gestaut. Die *Blase* war kontrahiert. Die *Dura* war gespannt. Das *Gehirn* wies deutlich verstrichene Furchen und abgeflachte Windungen auf. Das Mark zeigte auf dem Schnitt zahlreiche breit zerfließliche Blutpunkte. Im Bereich des *Nucleus caudatus* fand sich eine auffallende Gefäßfüllung, wie auch der *Plexus chorioideus* stärker mit Blut gefüllt war.

Histologisch waren in der *Lunge* die Alveolen stärkstens erweitert, die Septen teilweise zerrissen, die Capillaren prall mit Blut gefüllt und in den Bronchiolen abgelöste Epithelien und Schleim. Es bestand also eine akute Stauung und akute Blähung. Die Zellbälkchen der *Leber* waren etwas auseinandergedrängt, die Sternzellen teilweise vergrößert, die Capillaren reichlich mit Blut gefüllt. Leichte Stauung und beginnende Autolyse. In der *Niere* waren die Glomerulusschlinge prall mit Blut gefüllt, das Tubulusepithel teilweise geschwollen und die Capillaren stellenweise stärker mit Blut gefüllt. Es bestand also eine Stauung und trübe Schwellung. Im *Herzen* außer einer Hyperämie kein pathologischer Befund. In der *Milz* bestand eine starke Stauung, in der *Nebenniere* eine leichte Rindenentfettung. Die Capillaren der Submucosa des *Dünndarms* waren stärker gefüllt.

Chemische Untersuchung. Der Blutalkoholwert betrug nach WIDMARK 1,1%.

Die asservierten Glasscherben wurden mit Alkohol extrahiert. Es fand sich nach AVERELL und NORRIS E 605 in einer Menge von 9,6 mg. Die Organe wurden in der oben beschriebenen Weise verarbeitet und der Wirkstoff nach AVERELL und NORRIS bestimmt. Aus dem Dünndarminhalt konnte in einem getrennten Ansatz nach PFEIL p-Nitrophenol sowohl mikrochemisch durch Schmelzpunkt usw. als auch papierchromatographisch und anschließend spektrophotometrisch in einer

dem AVERELL und NORRIS-Ansatz entsprechenden Menge isoliert werden. Es wurden folgende Mengen an E 605-Wirkstoff gefunden (s. Tabelle 14 und 15).

Es konnten also rund 12 mg des Wirkstoffes nachgewiesen werden, woraus sich eine in der Leiche etwa noch vorhandene Menge von 21 mg errechnen läßt. Relativ fand sich die größte Menge im Dünndarm, während der Magen — wohl durch das Erbrechen zu erklären — eine wesentlich geringere Giftmenge enthielt. Über die Auswertung der Verteilung in den Organen wird weiter unten noch einiges zu sagen sein.

Fall 4. Die 20jährige G. U. wurde am Vormittag wegen einiger kleinerer Geld-diebstähle bei ihrer Tätigkeit als Verkäuferin von der Polizei vernommen. Am Nachmittag des gleichen Tages wurde sie auf dem Boden einer Kinotoilette liegend tot aufgefunden. Gesicht und Hände waren blau. In der Handtasche wurde eine Originalpackung zu 5 Röhrchen (1,5 ml) E 605-forte gefunden, von denen zwei fehlten. Dosis also anscheinend 2 Ampullen zu 1,5 ml, Überlebenszeit nur wenige Minuten.

Bei der Einlieferung der Leiche ins Institut wenig später waren die Livores auffallend grauviolett ausgeprägt — die Leiche war noch warm —, der Rigor war in der Kaumuskulatur und den Extremitäten auffallend stark entwickelt und die Pupillen eng. Die Lid- und Bindehäute waren stärker injiziert.

Bei der *Sektion* am nächsten Vormittag war die Schleimhaut des *Oesophagus* grauweiß. Im *Magen* fanden sich etwa 200 ml aromatisch riechender Flüssigkeit. Seine Schleimhaut war stärker gefältelt, mit Schleim bedeckt und gerötet. Es fanden sich in ihr zahlreiche punktförmige Blutungen. Im *Duodenum* fand sich etwas trübe, schleimige, nach Möbelpolitur (!) riechende Flüssigkeit. Auf den Schleimhautfalten waren flächenhafte und streifige Blutungen sichtbar. Auch im *Dünndarm* fanden sich im oberen und vereinzelt auch in den unteren Abschnitten auf den Schleimhautfalten streifige Blutungen. Die *Mesenterialvenen* waren stärker mit dunkelrotem, flüssigem Blut gefüllt. Die *Trachea* enthielt etwas fädigen Schleim bei violettrot verfärbter, aufgelockerter Schleimhaut. Die *Lungen* waren stärker lufthaltig, die Blutfülle in den Unterlappen vermehrt. Die Schnittflächen waren trocken. Nur im rechten Mittellappen etwas Saftabfluß. Die Gefäße enthielten reichlich dunkelrotes, flüssiges Blut. In den Bronchiolen, deren Schleimhaut gerötet war, fand sich reichlich fädiger Schleim. Im untersten Teil des rechten Unterlappens fanden sich auf dem Schnitt punktförmige und flächenhafte Blutungen. Das *Herz* enthielt bei schlaffer Dilatation beider Ventrikel reichlich dunkelrotes flüssiges Blut. Unter dem Endokard des linken Ventrikels waren vereinzelte streifige Blutungen sichtbar. Die Muskulatur war auf dem Schnitt blaßgraurot. Die *Leber* war groß und schwer, dunkelblaurot. Auf dem Schnitt war sie glänzend, von erhöhtem Blutgehalt und die Läppchenzeichnung nur vereinzelt andeutungsweise zu erkennen. Die *Milz*, die *Nieren*, das *Pankreas* wiesen eine stärkere Stauung auf. Die *Dura* war straff gespannt, die Gefäße der weichen Hirnhäute von erhöhter Blutfülle. Die Windungen des *Gehirns* waren abgeplattet, die Furchen verstrichen und es bestand ein Druckconus. Auf dem Schnitt war das Hirngewebe zäh und fest mit vereinzelten zerfließlichen Blutpunkten.

Histologisch fanden sich die Alveolen der *Lunge* stärkstens erweitert, die Septen zum Teil zerrissen. In einzelnen Bezirken waren kleinere Alveolenbereiche auch mit homogen rötlich gefärbten Massen ausgefüllt, teilweise auch mit reichlich Erys. In den Bronchiolen und den Bronchien fanden sich vereinzelt abgelöste Epithelien, Erythrocyten, vereinzelte Leukocyten und Schleim. Alle Gefäße waren prall gefüllt und zum Teil erweitert. Es bestand also eine hochgradige akute Stauung und Blähung und eine beginnende hämorrhagische Anschoppung. In der *Leber* waren die Zellbalkchen leicht auseinandergedrängt, die Leberzellen zeigten

eine geringe trübe Schwellung, die Sternzellen waren teilweise vergrößert. In den periportalen Feldern fanden sich leichte Rundzellenvermehrungen. Es bestand eine leichte feinst- bis feintropfige zentrale Verfettung. In der Niere waren die Capillaren und Gefäße der Rinde und im Bereich der Sammelröhrchen hochgradig mit Erys gefüllt. Die Glomerulusschlingen waren ebenfalls erweitert und sehr reichlich mit Erys gefüllt. Infolge dieser hochgradigen Blutfülle füllen sie teilweise den Kapselraum völlig aus. Keine Zellvermehrung. Das Plasma des Tubulusepithels war geschwollen und homogen rosa angefärbt, teilweise auch schollig. Auch im Interstitium sind die Capillaren hochgradig gefüllt. Es bestand also eine hochgradige Stauung und eine trübe Schwellung. Im Herzmuskel bestand eine leichte Hyperämie, in der Milz eine hochgradige Stauungshyperämie. In der Nebenniere fand sich eine hochgradige Hyperämie des Marks und der inneren Rindenschicht, eine fleckförmige Entfettung der Rinde und einzelne kleine Rindenadenome. Die Thyreoidea war stark gestaut, ebenso die Gefäße des Dünndarms.

Chemische Untersuchung. Die Organe wurden aufgearbeitet und der E 605-Wirkstoff nach AVERELL und NORRIS bestimmt. Die gleichzeitig angesetzten Proben nach PREIL verliefen in diesem Falle anscheinend wegen der zu geringen Giftmengen unbefriedigend. Die Alkohollösungen der Organe ließen sich jedoch verseifen und so das Nitrophenol nachweisen.

Es konnten folgende Giftmengen festgestellt werden (s. Tabelle 14 und 15).

In den Nebennieren, den Ovarien, der Milz und auch im Blut ließ sich E 605 nicht nachweisen. Die insgesamt gefundenen Mengen sind in diesem Fall erstaunlich gering, ihre Relationen jedoch sehr aufschlußreich (s. unten).

Fall 5. Der 33jährige G. T. wurde frühmorgens von seiner Tochter in der Küche auf dem Boden liegend tot aufgefunden. Vor dem Munde des Verstorbenen stand weißer Schaum, am Hals fiel die Cyanose auf. Der Tod konnte erst vor kurzem eingetreten sein, da auf dem Herde das Kaffeewasser noch kochte, das der Tote noch aufgesetzt haben mußte. Zunächst keinerlei Anhalt auf Vergiftung, außer, daß der Verstorbene vor einigen Jahren schon einmal einen nicht ganz motivisch geklärten Suicidversuch gemacht hatte.

Bei der 3 Tage später durchgeführten *Sektion* waren die *Livores* tiefviolett, der *Rigor* noch durchwegs ausgeprägt und die *Pupillen* mittelweit. Im *Oesophagus*, dessen Schleimhaut bläulich verfärbt war, fand sich etwas zäher Schleim. Im Magen waren etwa 200 ml einer gelben Flüssigkeit von eigentümlichem Geruch. Seine Schleimhaut war zart, gelblich verfärbt und wies herdförmig stärkere Gefäßfüllungen auf. Die Schleimhaut des *Duodenums* war getrübt. Im *Larynx* fand sich reichlich feinblasiger, mit Schleim vermischter Schaum. Die Schleimhaut der mit ebensolchem zähen schaumigen Schleim erfüllten *Trachea* war geschwollen, düster-blaurötlich verfärbt und zeigte einige kleine Blutungen. Die *Lungen* zeigten eine Randblähung und waren sehr lufthaltig. Die Schnittflächen waren im Oberlappen dunkelgraurot, im Unterlappen dunkelblaurot mit ungleichmäßiger Blutverteilung. Herdförmige Abschnitte des Unterlappens waren luftarm, etwas verdichtet, jedoch ohne eigentliche körnige Verdichtungsherde. Die Schnittflächen waren trocken. In den Bronchiolen reichlich zäher Schleim auf den geschwollenen, düsterroten Schleimhäuten. Das *Herz* war stark dilatiert und enthielt reichlich dunkelrotes, flüssiges Blut. Seine Muskulatur war auffallend schlaff, auf dem Schnitt graurötlich und mäßig blutreich. Die *Leber* war mittelgroß und -fest, auf dem Schnitt graurötlich. Die Läppchenzeichnung war verwaschen und es waren unscharfe, gelbliche Flecken bei stärkerer Blutfülle sichtbar. *Milz* und *Nieren* waren stark gestaut und im *Pankreas* zahlreiche kleine Blutungen feststellbar. Die *Dura* war straff gespannt, die weichen Hirnhäute etwas getrübt, in den Gewebemaschen mit vermehrtem Flüssigkeitsgehalt. Die Windungen des

Gehirn waren verbreitert und abgeflacht. Die Marksubstanz zeigte eine starke Gefäßfüllung und reichlich zerfließliche Blutpunkte.

Der Befund wurde zunächst als grippaler Infekt oder eventuell als eine Schlafmittelvergiftung gedeutet.

Histologisch fanden sich in der *Lunge* Bezirke maximal erweiterter Alveolen mit Zerreißen der Septen, wechselnd mit solchen, in denen die Alveolen mit homogen rosa angefärbten Massen ausgefüllt sind. Teilweise fanden sich auch reichlich Erys in den Alveolen. Stellenweise fanden sich im peribronchialen Gewebe einzelne Rundzellansammlungen. Die Capillaren waren prall mit Erys gefüllt. Es bestand also eine stärkste Stauung und akute Blähung bei hämorrhagischer Anschoppung der Lunge. *Leber*: Geringe Dissoziation der Leberzellbalkchen, hochgradige Stauungshyperämie, die Sternzellen leicht vergrößert, in den Capillaren etwas vermehrt Lympho- und Leukocyten mit reichlich Kernteilungsfiguren. *Niere*: Hochgradige postmortale autolytische Veränderungen. Die Glomeruluscapillaren sind deutlich weit gestellt, wegen der postmortalen Veränderungen ist eine Diagnose des Tubulusepithels nicht mehr möglich. Die Capillaren im Bereich der Sammelröhrchen sind stärker gefüllt. *Herz*: Hyperämie. *Magen*: Stauungshyperämie.

Bei der *chemischen Untersuchung* konnte neben der üblichen Aufarbeitung in einem Leberansatz nach PFEIL Nitrophenol papierchromatographisch und spektrophotometrisch sowie auch mittels des Schmelzpunktes identifiziert werden. Es fanden sich im übrigen nach AVERELL und NORRIS bestimmt in den Organen (s. Tabelle 14 und 15).

Fall 6. Ein 48jähriger, sonst gesunder Mann, der mit seiner Frau seit Jahren in äußerst schlechten Eheverhältnissen lebte, bekam nachmittags gegen 17³⁰ Uhr in einer Tafelrunde meist Angetrunkener von seiner Frau Kaffee serviert. Einer neben ihm sitzenden Freundin fiel dabei eine merkwürdige Trübung und ein Geruch nach „Schmorkohl“ an der Tasse des später Verstorbenen auf, der selbst auch eine Bemerkung über den merkwürdigen Geruch des Kaffees gemacht hat. Kurze Zeit nach dem Austrinken des Kaffees bekam der Mann Brechreiz, und es wurde ihm übel. Er ging dann in sein Zimmer, wo er am anderen Morgen von der Ehefrau tot aufgefunden wurde. Aus Mund und Nase der Leiche war eine größere Menge schleimiger, farbloser Flüssigkeit geflossen, die das Pfühl durchtränkt hatte. Die Leiche war kotbeschmutzt. Der Arzt stellte den Totenschein auf Herztod aus. Die Nachbarin des Verstorbenen schöpfte wegen des von ihr bemerkten sonderbaren Geruches des Kaffees, der das letzte war, was der Verstorbene vor seinem Tode zu sich genommen hatte, Verdacht. Daher stellte sie, durch die Pressemeldungen über den Wormser Giftmord aufmerksam geworden (!), ein Experiment an. Sie gab E 605 forte in schwarzen Kaffee und stellte fest, daß dieser sich dadurch milchig trübte und den von ihr bemerkten Geruch (kohlartig) bekam. Die anonyme Anzeige brachte die kriminalpolizeilichen Ermittlungen in Gang. Bei einer Haus-suchung wurde im Schlafzimmer der Ehefrau des Verstorbenen zunächst eine Gebrauchsanweisung für E 605 gefunden. Diese gab schließlich zu, E 605 in Besitz gehabt, es aber vernichtet zu haben. Bei Ausheberung der Abortgrube fanden sich vier, zum Teil gefüllte Ampullen E 605 zu 1,5 ml, die geöffnet gewesen waren. Die Ehefrau wurde inhaftiert, leugnete jedoch, etwas mit dem Tode ihres Mannes zu tun zu haben. Hierbei blieb sie trotz aller gegen sie vorliegenden Indizien. — Die Hauptbelastungszeugin erkannte bei der Schwurgerichtsverhandlung bei einem angestellten Experiment, bei dem 6 Tassen Kaffee auf einen Tisch gestellt wurden, von denen eine mit 1,5 ml E 605-forte versetzt war, mit verbundenen Augen (!) diese Tasse am Geruch. — Es kam zu einem Freispruch der Angeklagten, da die Möglichkeit eines eventuellen Selbstmordes nicht auszuschließen war.

Bei der 3 Tage nach der Auffindung der Leiche vorgenommenen *Sektion* waren die *Livores* stark ausgeprägt und blaurötlich, der *Rigor* gelöst und die Pupillen

mittelweit. Die Analgegend war kotverschmiert. Die Schleimhaut des *Oesophagus* war etwas bläulich verfärbt. Der *Magen* enthielt etwa 200 ml aromatisch riechenden Speisebreies. Seine Schleimhaut wies eine deutliche Pflastersteinfelderung und einen leichten Schleimbelaag auf. Die Schleimhaut des *Duodenum*s und des *Dünndarmes* war flüssigkeitsreich und etwas gequollen. Die Darmwandgefäße waren prall gefüllt. In der *Trachea* und den großen Bronchien, deren Schleimhaut gerötet war, fand sich massenhaft zäher, grauweißer, glasiger Schleim. Die *Lungen* wiesen kleine subpleurale Blutungen und eine Randblähung auf. Die sehr blutreichen Schnittflächen zeigten im Oberlappen etwas vermehrte Flüssigkeit und eigentümlich scharf abgesetzte Blutverteilungsunterschiede, die infarktähnlich wirkten. In den Bronchiolen reichlich zäher Schleim, bei stärkerer Rötung. Das *Herz* zeigte im Epikard eine starke Füllung der Venen und zahlreiche, strichförmig angeordnete kleine und größere Blutungen. Die Ventrikel waren beiderseits dilatiert und enthielten reichlich locker geronnenes Blut. Die Muskulatur war sehr blutreich mit stellenweiser ungleichmäßiger Blutverteilung. Die *Leber* war auf dem Schnitt blutreich, die Läppchenzeichnung verwaschen. *Milz* und *Nieren* waren sehr blutreich und gestaut; die *Blase* infolge einer Prostatahypertrophie erweitert. Die weichen Hirnhäute zeigten eine starke Füllung der Gefäße. Es bestand eine *Hirnschwellung*.

Histologisch konnten folgende Befunde erhoben werden: *Magen*: Verbreiterung der Schleimhaut mit proliferativen Veränderungen der Drüsenschläuche, frischen erosiven Defekten und alten Narben in Form pilzartig von der *Muscularis mucosae* aufsteigender Bindegewebswucherungen mit eingestreuten Rundzellinfiltraten. Kontraktion der Arterien, hochgradige Erweiterung und Blutfüllung der Venen der *Submucosa*. Diagnose: Chronisch-erosive Gastritis. *Dünndarm*: Schleimhaut teilweise stärker autolytisch, im übrigen ohne pathologischen Befund. Stauung der Gefäße, besonders der submukösen Venen. Diagnose: Venöse Stauung. *Lungen*: Alveolen teilweise leer und gebläht, zum größten Teil aber mit Ödemflüssigkeit und roten Blutkörperchen gefüllt. Die Alveolarepithelien sind vielfach verfettet und teilweise aus dem Verbinde gelöst. Das Alveolargerüst ist stellenweise in Auflösung begriffen. In den Gefäßen enorm starke Ansammlungen von Leukozyten. In den Bronchien reichlich Schleim, abgelöste Epithelien, Rundzellen und einzelne Leukozyten; in der Umgebung der Bronchien gelegentlich stärkere Rundzellinfiltration. Starke Blutfüllung der Venen und Capillaren. Diagnose: Hämorrhagische Anschoppung mit histolytischen Veränderungen. Bronchitis und Peribronchitis. *Herz*: Muskelfasern mit regelrechter Struktur, teilweise aber auch etwas verwaschen, mit mäßiger Lipofuscinablagerung, ohne Verfettungen; auffallend verschieden große und geformte Kerne der Muskelfasern. Im Zwischengewebe Vermehrung der histiocytären Elemente, denen stellenweise Rundzellen beigemengt sind. Geringe Sklerose der mittleren Gefäße. Diagnose: Leichte subakute Myokarditis. *Leber*: Regelrechter Läppchenaufbau mit verwaschen-trübem Plasma der Leberzellen, die eine hauptsächlich zentrale, zum Teil auch mehr intermediäre Verfettung und eine stärkere Bilirubinablagerung zeigen. Stärkere Anreicherung leukocytär-monocytärer Elemente in den intraacinosösen Capillaren bei auffallend reichlich Eosinophilen. Stellenweise finden sich kleine, aus Rundzellen, Leukozyten, Sternzellen und untergehenden Leberzellen bestehende Knötchen, die zum Teil in bindegewebiger Verödung begriffen sind. Deutliche Aktivierung der Sternzellen. Mäßig rundzellige Infiltrationen der periportalten Felder. Diagnose: Leichte subakute Hepatitis. *Milz*: Auffallend ungleichmäßige Blutfüllung; enorm erweiterte, strotzend mit Blut gefüllte Sinus- und Pulpabezirke wechseln mit enggestellten, leeren Sinus- und relativ blutarmen Pulpabezirken ab. Starke Erweiterung und Füllung der Venen. Kleine, scharf begrenzte Follikel und starke Verquellung der Arterienwände. Diagnose: Fleckige Pulpastauung. *Nieren*: Glomeruli ohne

Kernvermehrung, mit geringer Schlingenfüllung, Kanälchenepithelien weitgehend autolytisch, ohne faßbare Veränderungen. Keine pathologischen Verfettungen. Ödem der Marksubstanz, stärkere Füllung der Markvenen und Capillaren. Geringe Arteriosklerose der mittleren Arterien. Diagnose: Venöse Stauung, geringe Arteriosklerose. Gehirn: Starke Füllung der meningealen Gefäße, hochgradige Stauung und Erweiterung der Capillaren von Rinde und Mark. Vielfach sind die Capillaren und kleinen Venen nur mit Plasma gefüllt. Die perivascularären Räume sind erweitert, enthalten teilweise plasmatischen Inhalt und Rundzellen. Die Gliazellen stehen vielfach in Randstellung. Diagnose: Stauung und Ödem.

Bei der chemischen Untersuchung betrug der Blutalkohol 0,63%.

Es fanden sich in den Organen folgende E 605-Mengen (s. Tabelle 14 und 15). Der Befund konnte außerdem durch die Darstellung von Nitrophenol aus Magen und Dünndarm gesichert werden, das durch Papierchromatographie, spektrophotometrische Bestimmung und Mikroschmelzpunkt identifiziert werden konnte.

Fall 7. Der 45jährige Gärtner H. Sch. wurde um 14¹⁰ Uhr wegen einer Verfehlung gegen § 175 von der Polizei festgenommen. Er bat darum, sich noch rasieren zu dürfen. Dabei hat er offenbar aus einer später von seiner Frau in der Hosentasche seines Arbeitszeuges gefundenen 100 ml-Flasche E 605 getrunken. Erst nach dem Wechseln der Kleidung durchsuchte der festnehmende Beamte den Sch., daher war ihm anscheinend auch die Gifteinnahme entgangen. Sch. trank noch eine Tasse Kaffee. Gegen 17³⁰ Uhr, bei Aufnahme seiner Personalien, begann Sch. zu stöhnen, wurde blaß und schwitzte. Er hatte Brechreiz, begann zu weinen und sagte, ihm sei schlecht. Es kam dann zum Erbrechen. Kurz darauf konnte er wegen Schwäche in den Beinen nicht mehr richtig gehen und brach wenig später zusammen. Der ihn beobachtende Kriminalbeamte — ein Arzt war nicht zu erreichen — stellte fest, daß Sch. schwer atmete, stöhnte und bewußtlos war. Aus dem Munde kamen schleimige, penetrant riechende Massen, der Puls sei kräftig gewesen (76—80 pro Minute). Der Körper des Sch. sei von Zeit zu Zeit von einem „Schüttelfrost“ erfaßt worden (!). Es erfolgte die Einweisung in die Klinik gegen 18⁴⁵ Uhr.

Nach der Krankengeschichte (für deren freundliche Überlassung ich Herrn Prof. Dr. Voot, dem leitenden Arzt der inneren Abteilung der Diakonissenanstalt Flensburg, besonders dankbar bin) ergab sich folgender Befund:

46jähriger Mann in gutem Kräftezustand. Er ist bewußtlos und man hört schon von weitem das typische Atemgeräusch des Lungenödems. Es besteht hochgradige Dyspnoe mit Einziehung der Interostalräume und eine mäßige Cyanose. Aus dem Munde entleert sich massenhaft weißer Schaum. Der Patient hat Urin und Kot unter sich gelassen. Spezieller Befund: Kopf: Pupillen bds. mäßig weit, reagieren nur träge auf Licht. Thorax: Lungen: Massenhaft Rasselgeräusche aller Kaliber im Sinne eines schweren Lungenödems. Mühseliges Inspirium unter Zuhilfenahme der auxiliären Atemmuskulatur. Herz: Keine pathologischen Geräusche, Tachykardie von 100/min, RR. 160/30 mm Hg. Abdomen: Die Bauchdecken sind nicht gespannt. Die Leber ist knapp unter dem Rippenbogen tastbar, die Milz ist nicht vergrößert. ZNS: Die unteren Extremitäten sind etwas spastisch und die Sehnenreflexe nur schwer auslösbar. Babinski bds. negativ.

Im Verlauf wurde zur Bekämpfung des Lungenödems ein Aderlaß von 350 ml gemacht und Calcium, Strophantin, Cardiazol und Lobelin sowie Sauerstoff gegeben. Ferner wurde der Magen gespült und Kohle gegeben. Die Laboratoriumsuntersuchungen ergaben einen normalen Reststickstoffwert, leicht erhöhten Blutharnstoff und normale Leberfunktionsproben. Im EKG, das offenbar im späteren Verlauf aufgenommen wurde, ergab sich nunmehr eine Sinusbradykardie von 31/min und eine intraventrikuläre Reizleitungsstörung. Für einen Infarkt bot sich kein Anhalt. Trotz der intensiven therapeutischen Maßnahmen, wie fortgesetzter

Sauerstoffbeatmung und weiterer Lobelinalgaben, ging das Lungenödem wenig zurück und die Atmung wurde flacher und seltener. Die Bradykardie war durch Sympathomimetica nicht mehr beeinflussbar. Der Exitus letalis erfolgte um 22¹⁵ Uhr, also rund 7 Std nach der Giftaufnahme.

Bei der 3 Tage später vorgenommenen Sektion waren die *Livores* violett und sehr ausgedehnt, der *Rigor* sehr stark ausgeprägt und die *Pupillen* mittelweit. Es bestanden ferner Petchien in der Stirnhaut und um die Nasenöffnungen ein feinblasiger Schaumpilz. Im Anfangsteil des *Oesophagus* war die Schleimhaut etwas bläulich, im *Magen* fand sich 200 ml grünlicher, mit schwarzen (Kohle) Partikeln untermischter Brei. Die Schleimhaut war gelblich-grün verfärbt, stärker gequollen, jedoch ohne stärkere Gefäßfüllung und ohne Blutungen. Der Geruch des Magens war etwas muffig-terpentinähnlich. Die Schleimhaut des *Duodenums* und des *Dünndarms* war graugelb verfärbt. Auch hier fand sich der gleiche Geruch wie im Magen. Der *Larynx* enthielt bei stärker geröteter Schleimhaut etwas feinblasigen Schaum, in der *Trachea* feinblasiger, rötlicher Schaum und rötliche Flüssigkeit. Die Schleimhaut war geschwollen und stärker gerötet. Die *Lungen* waren hochgradig gebläht, enorm luftreich, die Schnittfläche dunkelgraurot, mit zahlreichen, scharf umschriebenen, rundlichen dunkelroten Flecken. Diese waren besonders im Unterlappen teilweise zu größeren Bezirken zusammengefloßen. Der Flüssigkeitsgehalt war erheblich vermehrt. Der Schnittfläche entströmte ein teils muffiger, teils terpentinähnlicher Geruch. In den geröteten Bronchiolen reichlich rötliche Flüssigkeit. Das *Herz* zeigte eine stärkere Dilatation beider Ventrikel, die reichlich flüssiges, locker geronnenes Blut enthielten. Die Muskulatur war blaßgrau und rötlich verquollen. Die braunrote Schnittfläche der *Leber* war blutreich und hatte den oben beschriebenen Geruch. *Milz* und *Nieren* waren blutreich und gestaut. Die Schleimhaut der kontrahierten *Blase* war leicht gerötet und hatte einen mehr knoblauchartigen Geruch. Das *Gehirn* war unauffällig.

Histologisch fanden sich in der *Lunge* die Alveolen teilweise mit Erys ausgestopft, das Alveolarepithel abgelöst. Es fanden sich zahlreich pigmenthaltige Zellen, in anderen Alveolen netzartig angeordnete Strukturen. Teilweise sind die Alveolen auch stärkstens erweitert und finden sich in den ödematös verbreiterten Septen stärkste leukocytaire Infiltrationen. Die Capillaren waren erweitert und prall gefüllt. Es bestand also eine stärkste Stauung und eine fibrinös-hämorrhagische Pneumonie. In der *Leber* fand sich eine hochgradige Stauung mit Seenbildung unter Verlust der Capillarwandungen mit Nekrosen der Leberzellen, stärkerer Leukocytenreichtum in den Capillaren unter Bevorzugung der Eosinophilen. In der *Niere* war der Glomerulusapparat gestaut, die Schlingen vor allem mit Plasma gefüllt, die Arteriolen und Capillaren stärker gefüllt. Es bestand ein Verlust der granulären Plasmastrukturen der Hauptstücke des Tubulusapparates. Im *Herzmuskel* fand sich eine Verquellung und Homogenisierung der Fasern sowie reichlich eosinophile Zellen überall in den Gefäßen und zum Teil im Interstitium. In der *Milz* waren die Follikel klein, die Pulpa hochgradig gestaut, die Arteriolenwände verquollen. Die *Nebennierenrinde* war fettarm. Der *Dünndarm* zeigte eine stärkere Autolyse bei praller Füllung der Gefäße von Mucosa und Submucosa.

Bei der *chemischen Untersuchung* konnten in den 125 g der bei der Magenspülung im Krankenhaus gewonnenen Flüssigkeit 80 γ E 605 gefunden werden (64 γ -%). Im ganzen ergaben sich folgende Mengen (s. Tabelle 14 und 15).

Die gefundenen Mengen sind hier offenbar wegen der längeren Überlebenszeit niedrig.

Fall 8. Ein 38jähriger Mann wurde gegen 12 Uhr tot in seinem Bett aufgefunden. Wie die Ermittlungen ergaben, hatte er in der Nacht vorher bis 2³⁰ Uhr etwa Alkohol getrunken und Zeugen gegenüber seinen Kummer wegen Beendigung des

Verhältnisses mit seiner Freundin geäußert. Die Leiche roch nach Alkohol. Das Kopfkissen war unterhalb des Mundes reichlich durch eine weißlichgelbe, wäßrige Flüssigkeit benetzt. *Rigor* und *Livores* waren stark ausgeprägt. Zufälligerweise fand ein Schüler am Nachmittag des gleichen Tages in unmittelbarer Nähe der Wohnung des Verstorbenen im Rinnstein auf der Straße eine leere Ampulle zu 1,5 ml E 605. Die daraufhin angestellten Ermittlungen ergaben, daß Sch. 4 Wochen vorher in einer Samenhandlung eine Packung zu 5 Ampullen E 605 gekauft hatte. Im Zimmer selbst war keinerlei Gift gefunden worden. Bei der am nächsten Tag durchgeführten *Sektion* waren die *Livores* blaurötlich mit kleinen Blutungen, der *Rigor* gelöst, die *Pupillen* eng, die Gefäße der Lid- und Bindehäute stark gefüllt und Schleimspuren am Munde zu sehen. Im kleinen Becken befand sich ein Erguß von etwa 50 ml.

Die Schleimhaut des *Oesophagus* war bräunlich verfärbt. Der Magen zeigte einen Zustand nach alter Resektion und enthielt etwa 50 ml stechend-aromatisch riechender Flüssigkeit. Seine Schleimhaut war etwas gelblich verfärbt und verquollen. Das *Duodenum* war blind verschlossen. Der *Dünndarm*, dessen Schleimhaut etwas gelblich verfärbt war, enthielt im oberen und mittleren Abschnitt den gleichen Inhalt wie der Magen. Die Schleimhaut des *Larynx* war im Bereich des Eingangs stärker verquollen, blaugrau, gefältelt und flüssigkeitsreich. Die *Trachea* war düster-rot und enthielt reichlich schmutzig-rötliche, etwas schaumige Flüssigkeit. Die *Lungen* waren groß und schwer, auf den dunkelrötlichen Schnittflächen sehr blut- und flüssigkeitsreich. Ihr Luftgehalt war herabgesetzt. In den Bronchien reichlich dunkelrötliche, schaumige Flüssigkeit bei düsterer Schleimhaut. Das *Herz*, dessen linker Ventrikel mittelweit und der rechte dilatiert war, enthielt besonders rechts reichlich dunkelrotes, schaumiges, flüssiges Blut (Fäulnishämolyse). Die Muskulatur war rechts vermehrt und auf der Schnittfläche fleckig, grau-bräunlich mit reigenartigen Blutverteilungen. Die *Leber* war klein und schlaff, ihre Schnittfläche bräunlich bei geringem Blutgehalt und verwaschener Lappchenzeichnung. Der Blutgehalt der kleinen und schlaffen *Milz* war gering. Die *Nieren* wiesen bei stärkerer Gefäßfüllung eine verquollene und verwaschene Zeichnung auf. Die *Blase* war infolge einer Prostatahypertrophie erweitert. Die *Dura* war gespannt und die Gefäßfüllung der weichen Hirnhäute vermehrt. Das *Gehirn* wies ein leichtes Ödem auf.

Bei der *histologischen Untersuchung* fanden sich in der *Lunge* die Alveolen in weiten Bezirken teils mit homogen eosinrot angefärbten Massen, teils mit Erys ausgefüllt, in anderen Bezirken waren sie stark erweitert, die Septen hier und da gerissen. Das Epithel war zum Teil abgelöst, die Capillaren prall mit Erys gefüllt und ebenso wie die Venen erweitert. Es bestand also eine akute Blähung und hämorrhagische Anschoppung. In der *Leber* waren die Zellbälkchen dissoziiert, die Capillaren stärker gefüllt. Es bestand eine mehr zentral gelegene, geringe feinste Verfettung der Leberzellen. In der *Niere* waren die Glomerulussehlingen teilweise etwas erweitert, der Tubulusapparat autolytisch verändert. Die Arteriolen waren stärker gefüllt, ebenso die Capillaren der Rinde und im Bereich der Sammelröhrchen prall gefüllt. Es bestand also eine Stauung und beginnende Autolyse. Im *Herzmuskel* außer einer Hyperämie keine pathologischen Befunde. Die *Nebennierenrinde* war nur wenig fettreich, der Dünndarm in seiner Schleimhaut hochgradig angedaut.

Bei der *chemischen Untersuchung* betrug der Blutalkoholwert 1,8%.

Der uns übergebene Kopfkissenbezug wies große, gelbbraun vertrocknete Flecke auf. Der ganze Bezug wurde zweimal mit Alkohol extrahiert und der gewonnene Extrakt auf 50 ml vorsichtig konzentriert. An dieser Lösung wurde die

Bestimmung nach AVERELL und NORRIS ausgeführt. Die E 605-Gesamtmenge im Kissenbezug konnte so zu 6,1 mg bestimmt werden.

In den Organen fanden sich bei der oben geschilderten Aufarbeitung im einzelnen (s. Tabelle 14 und 15).

Fall 9. Der nun folgende Fall ist wegen seiner ganzen kriminalistischen Umstände und seiner langen Überlebenszeit besonders interessant.

Eine 40jährige Frau wurde gegen 18 Uhr bewußtlos vor ihrem Bett liegend aufgefunden. Sie war nur mit Unterwäsche bekleidet. Auf dem Bettrand, dem Läufer, an der Wand und am Wäschefach des Schrankes waren ausgedehnte Blutspritzer. Die Prothese für ihren fehlenden linken Unterschenkel lehnte am Tisch. Auf dem Nachttisch stand ein Emailletopf, in dem eine 20 ml-Spritze zum veterinärmedizinischen Gebrauch lag. An ihr befand sich ein kurzer Schlauch und eine ziemlich dicke Aderlaßkanüle. Nach Aussagen der Zeugen soll in diesem Gefäß und der Spritze Benzin gewesen sein. Die Patientin stand seit längerer Zeit in nervenärztlicher Behandlung, hatte schon einmal einen ernsteren Selbstmordversuch gemacht und war früher süchtig gewesen. Die ehelichen Verhältnisse waren schlecht. Die sofort zugezogene Nervenärztin fand die Patientin in tiefer Bewußtlosigkeit. Das Gesicht war blaß, der Puls schlecht gefüllt, aber regelmäßig. Die Muskulatur war völlig entspannt und die Atmung oberflächlich. Aus dem Mund lief Speichel. Nach einer Ampulle Coramin-Coffein erfolgte sofortige Einweisung in klinische Behandlung. Beim Transport wurde die Atmung teilweise rüchelnd, über den Lungen Rasselgeräusche, der Puls setzte zeitweilig aus.

Aus der Krankengeschichte geht hervor, daß die Patientin in bewußtlosem Zustand eingeliefert wurde. Sie reagierte nicht mehr auf Schmerzreize. Die Pupillen waren maximal erweitert, reagierten auf Lichteinfall. Die Cornealreflexe waren schwach auslösbar. Es bestand ein allgemeiner Rigor vor allem der Arme. Die Reflexe waren sehr lebhaft. Es bestand ein Fußklonus bei negativem Babinski. Der Blutdruck betrug 80/60 mm Hg, der Puls 96/min, war schlecht gefüllt, die Temperatur normal. Es wurde nun festgestellt, daß sich in der linken Ellenbeuge 2 Einstichstellen befanden, die nicht von der bisherigen Therapie stammten. Der Ehemann teilte am nächsten Tag mit, daß es sich wahrscheinlich um einen Suicid durch intravenöse Benzinzufuhr handele. Bei der Klinikaufnahme wurde jedoch keinerlei Benzingeruch der Ausatemluft bemerkt. Im weiteren Verlauf wurde eine Magenspülung durchgeführt, die keinerlei Tablettenreste ergab. Da die Patientin zusehends verfiel, wurden halbstündlich Kreislaufmittel und Wärme gegeben. Am nächsten Tag war das Sensorium vorübergehend aufgehellt. Im Verlauf des Tages entwickelte sich eine Tachypnoe und Nasenflügelatmen. Die Temperatur stieg auf 39,6° an. Im Urin fanden sich hyaline Cylinder und einzelne Erythrocyten. Der Liquor war o. B. Die Patientin wurde weiterhin massiv mit Kreislaufmitteln, Sauerstoff sowie Strophanthin und mit Penicillin behandelt. Ferner wurde eine Kochsalzinfusion von 500 ml gemacht. Trotzdem trat jedoch 31½ Std nach der Auffindung der Exitus unter dem Bilde des Atem- und Herzversagens ein.

Wegen der unklaren Todesursache bei Vergiftungsverdacht — man dachte auf Grund der ganzen Umstände zunächst an eine intravenöse Benzinvergiftung — erfolgte die gerichtliche Sektion am nächsten Tage.

Hierbei war der Rigor in Lösung begriffen, die Livores waren blaurötlich, die Pupillen mittelweit. Es fanden sich Einstichstellen in beiden Ellenbeugen, von denen die der linken jedoch nicht in die Venen gelangt waren. (Rechts waren mehrfach therapeutische intravenöse Injektionen gemacht worden.)

Der Magen enthielt etwa 500 ml einer kohlehaltigen Flüssigkeit. Seine Schleimhaut war graugelblich verfärbt und feucht. Im Duodenum, dessen Schleimhaut

zart war, befand sich der gleiche Inhalt. Der *Dünndarm* wies eine stärkere Füllung auf. Seine Schleimhaut war graugelblich. Auch die Gefäße des *Dickdarms* waren stärker gefüllt. Im *Larynx* fanden sich etwas blutig gefärbter, feinblasiger Schaum und etwas Mageninhalt. Die *Trachea* und ihre Äste enthielt reichlich feinblasigen, dichten, mit Flüssigkeit vermengten Schaum. In der geröteten Schleimhaut fanden sich kleine Blutungen. In den Pleurahöhlen war trübe, fibrinöse Flüssigkeit vorhanden. Es fanden sich fibrinöse Lungen- und Rippenfellbeläge. Die *Lungen* waren auffallend schwer, ziemlich fest und luftarm. Ihre Oberfläche war reichlich von fibrinösen Belägen überzogen. Es fanden sich besonders im Bereich der Unterlappen ausgedehnte subpleurale Blutungen. Die Schnittfläche war dunkelrötlich mit reichlich blutiger, feinschaumiger Flüssigkeit. Das Gewebe war verdichtet und fast luftleer. Es fanden sich außerdem einzelne, graurötliche, körnige Herde. In den Bronchien und Bronchiolen reichlich feinblasiger, mit rötlicher Flüssigkeit gemischter Schaum. Ihre Schleimhaut wies neben einer Rötung kleine Blutungen auf. Im *Herzen* fanden sich kleine perikardiale Blutungen. Der linke Ventrikel war fest kontrahiert, der rechte dilatiert. Subendokardial fanden sich zahlreiche kleine Blutungen. Die Muskulatur war auf dem Schnitt etwas fleckig und ziemlich blutreich. Die *Leber* war etwas weich und trüb graubräunlich. Unter der Kapsel fanden sich mehrere bis linsengroße Blutungen. Der Schnitt erschien trüb, ohne Blutabfluß und mit verwaschener Läppchenzeichnung. Die *Milz* war mittelgroß und schlaff, blutarm und zeigte zahlreiche kleine Blutungen ins Gewebe. Die *Nieren* wiesen eine deutliche Venenfüllung, verwaschene Zeichnung, einen ziemlichen Blutreichtum und eine trübe Schwellung auf. Außerdem fanden sich kleinste Blutungen in der Nierenbeckenschleimhaut. Die weichen Hirnhäute zeigten eine stärkere Gefäßfüllung. Das *Gehirn* war ziemlich fest und auf dem Schnitt trocken. Es erschien geschwollen.

Bei der *histologischen Untersuchung* der Organe fanden sich in der *Lunge* weite Alveolenbezirke mit Plasma, teilweise Plasma mit Erys, vollgestopft. Die Capillaren waren ebenfalls mit Erys prall gefüllt, die Venen waren teilweise nur mit Plasma gefüllt, die Gefäße waren verquollen. Es fanden sich einzelne bronchopneumonische Herde. Es bestand also eine hochgradige Stauung, eine hämorrhagische Anschoppung und beginnende Bronchopneumonie. In der *Leber* fanden sich einzelne glykogenreiche Leberzellinseln, eine Vergrößerung der Sternzellen, vereinzelte Leberzellnekrosen und eine diffus-feintropfige Verfettung. In der *Niere* waren die Glomeruli normal, ihre Capillarschlingen prall mit Erys gefüllt, es bestand eine Auflösung des Schlingengerüsts, eine Schwellung und teilweise Ablösung der parietalen Kapseleithelien, die Arteriolen und Capillaren des Interstitiums waren prall gefüllt, das Protoplasma des Tubulusapparates wies eine trübe Schwellung auf. Es bestand also eine Stauung und eine glomerulo-tubuläre Nephrose. Im *Herzmuskel* fanden sich eosinophile zellige Infiltrationen im Interstitium mit beginnender Myolyse der Fasern bei Engstellung der Arterien, eine leichte Fragmentation und eine geringe Lipofuscinablagerung. Die *Nebennierenrinde* war fettarm bei deutlicher Verschmälerung der Glomerulosa, beginnende Nekrosen der Fasciculata und starker Auflockerung und Dissoziation des inneren Rindenfeldes. Die *Milz* zeigte bei stärkerer Stauung Leukocytenvermehrung und eine hochgradige Verquellung der Follikelarterienwände. Der *Magen* zeigte eine hochgradige ödematöse Durchtränkung und Strukturverlust der Schleimhaut mit Nekrosen, eine schwere Verquellung der Muscularis mucosae und hochgradig leukocytaire Infiltrationen der Wandgefäße mit Thrombenbildungen und Zellemigrationen.

Da bei der ganzen Vorgeschichte zunächst an eine Benzinvergiftung oder eine Betäubungsmittelvergiftung gedacht werden mußte, wurden die Leichenteile daraufhin untersucht. Dabei konnte nach Wasserdampfdestillation spektrophotometrisch keinerlei Anhaltspunkte für die Anwesenheit von Benzinbestandteilen

gewonnen werden. Auch die Untersuchung des Urins auf Opiate bzw. Suchtmittel aus der Reihe des Polamidons usw. war negativ. Daraufhin wurden alle Organe nach STAS-OTTO aufgearbeitet. Es konnten jedoch auch hierbei keinerlei Rückstände in den verschiedenen Gruppen gefunden werden. Bei diesem Stand der chemischen Untersuchung wurde die Krankengeschichte eingefordert und nach Durchsicht derselben ein gewisser Verdacht auf eine eventuelle E 605-Intoxikation festgestellt.

Bei der üblichen, oben geschilderten Aufarbeitung konnten dann nach AVERELL und NORRIS gefunden werden (s. Tabelle 14 und 15).

Sehr aufschlußreich war in diesem Fall, daß die größte Giftmenge in der Muskulatur gefunden wurde.

Bei der Verseifung der alkoholischen Endlösungen der Organe mit Natronlauge wurden gelb gefärbte Lösungen erhalten. Eine papierchromatographische Reinigung des Nitrophenols gestaltete sich jedoch dadurch außerordentlich schwierig, daß infolge Mitlaufens von Verunreinigungen die zunächst engen gelben Flecke stark auseinanderliefen und nicht mehr befriedigend isoliert werden konnten. Deswegen wurde nunmehr ein eigener Ansatz aus Herzmuskel, Lungen und Milz mit Wasserdampf destilliert. Das infolge der schon leichten Fäulnis der Organe sehr unangenehm riechende Destillat wurde mit Äther ausgeschüttelt und nach Verdampfen des Äthers in Alkohol spektrophotometriert. Hierbei ergab sich im ultravioletten Bereich eine Kurve, die ein Minimum bei 275 $m\mu$ aufwies. Sie war in ihrer Form identisch mit der entsprechenden Kurve einer alkoholischen E 605-Lösung.

So war auch durch eine zweite Methode der Befund gesichert.

Besonders bemerkenswert bei diesem Fall war das Fehlen der Miosis und die lange Überlebenszeit von 31½ Std.

Fall 10. Der 45jährige J. L. wurde gegen 10 Uhr morgens auf seiner Couch liegend bewußtlos und schwer atmend aufgefunden. Hinweise auf die Einnahme eines Giftes wurden im Zimmer nicht gefunden. Der herbeigerufene Arzt wies sofort in die Klinik ein. Nach der Krankengeschichte (die mir freundlicherweise von dem Krankenhaus zur Verfügung gestellt wurde) war der Patient bei der Aufnahme gegen 11 Uhr tief bewußtlos. Die Haut war etwas cyanotisch und warm. Es bestand kein Meningismus. Die Atmung war tief und schnarchend, die Pupillen *mittlereit* und ohne Lichtreaktion. Die Herzgrenzen waren nicht verbreitert, die Herztöne rein, die Aktion regelmäßig, 112 je Minute. Der Blutdruck betrug 120/80 mm Hg. Die Lungen waren ohne pathologischen Befund (!), ebenso das Abdomen. Die Extremitäten waren schlaff, die physiologischen Reflexe nicht auslösbar. Es bestehen keine spastischen Zeichen, der Augenhintergrund war unauffällig. Die Behandlung wurde mit Magenspülung, Ricinus und Kohlegaben sowie i.v. Pervitinzufuhr begonnen. Nach 8 ml Pervitin reagierten die Pupillen auf Licht und die Reflexe wurden wieder auslösbar. Nach 2 Std mußte wegen *röchelnder Atmung* abgesaugt werden, was jeweils bei Bedarf fortgesetzt wurde. Wegen verstärkter Cyanose wurde weiter mit Kreislaufmitteln als Dauertropf behandelt. Der Blutdruck blieb zwischen 95/50 und 175/100 mm Hg. Der Blutzuckerspiegel betrug am nächsten Tag 144 mg-%, der Blutharnstoffgehalt 50 mg-%. Das Elektrolytgleichgewicht war nicht gestört, der Harn und das Blutbild ohne Besonderheiten. Barbiturate waren im Harn nicht nachgewiesen worden. Der Liquor war bis auf Druckerhöhung normal. Am Aufnahmetag war im EKG die ST-Strecke in zwei Ableitungen gesenkt, T flach, was als eine vorwiegend linksseitige Myokardschädigung infolge Sauerstoffmangel gedeutet wurde. Am 2. und 3. Behandlungstag wurde je ein Aderlaß von 550 ml und 430 ml mit nachfolgender Bluttransfusion gemacht und die Behandlung mit Dauertropfinfusionen und laufenden Gaben von Pervitin, Cardiazol, Arterenol und Coramin fortgesetzt. Am 3. Tag wurden 800000 E Penicillin gegeben. Es kam

am Nachmittag zur Verschlechterung des Krankheitsbildes mit Anstieg der Pulsfrequenz und der Temperatur auf 40,3° axillar. Gegen 20 Uhr des 3. Tages kam der Patient bei auffallend großer Atmung unter den Zeichen eines zentralen Kreislaufversagens ad exitum.

Bei der am übernächsten Tag durchgeführten gerichtlichen Sektion war der Rigor in Lösung begriffen, die Livores blaugräurötlich und die Pupillen mittelweit.

Auf der Zunge und im Pharynx fand sich ein schleimiger, schwärzlicher Belag, die Rachenschleimhäute waren im Bereich der Epiglottis und des Oesophagus-eingang geschwollen bzw. abgelöst, so daß zum Teil der Knorpel frei zutage trat. Im Oesophagus fand sich schwärzlich-schleimiger Inhalt, die Schleimhaut war im oberen Abschnitt ödematös. Im Magen war reichlich schwärzlich-streng-aromatisch riechende Flüssigkeit. Seine Schleimhaut war stark gestaut, von samtartigem Glanz, geschwollen, teilweise gerötet und stellenweise angedaut. Im Duodenum fand sich reichlich hellgelber, galliger Schleim bei hellgelb gefärbter Schleimhaut. Die Dünndarmschleimhaut war im oberen Abschnitt ebenfalls hellgelb gefärbt, im unteren milchig getrübt. Die Trachea enthielt schwärzliche, mit Schleim vermengte Flüssigkeit, ebenso die großen Bronchien, deren Schleimhaut zum Teil nicht mehr vorhanden, teils düsterrot war. Die Lungen waren sehr schwer und von fester Konsistenz, düsterrot mit kleinen subpleuralen Blutungen. Auf dem Schnitt waren sie düsterrot, stark bluthaltig und sehr flüssigkeitsreich bei vermindertem Luftgehalt. Das Herz war nicht erweitert, enthielt etwas flüssiges, hellrotes Blut und war auf dem Schnitt von gleichmäßigem Blutgehalt. Die Oberfläche der Leber war gelblich gefeldert. Ihre Schnittfläche war trüb und verquollen, ohne Läppchenstruktur und von gelblich-körniger Zeichnung. Die Milz war mittelgroß und schlaff. Die Nieren zeigten eine Stauung und trübe Schwellung. Die Dura war gespannt, das Gehirn in seinem Relief abgeflacht, zeigte einen deutlichen Druckconus.

Bei der histologischen Untersuchung ergaben sich folgende Befunde: Lungen: Die Alveolen sind in weiten Bezirken stärkstens erweitert, das Epithel teils abgelöst, die Septen teilweise zerrissen. Es finden sich zahlreiche sog. Herzfehlerzellen und abgelöste Epithelien. In anderen Bezirken sind die Alveolen mit homogen eosinrot gefärbten Massen ausgefüllt, in denen teilweise Erys und Leukos zu sehen sind. Die Alveolengrenzen sind hier zugrunde gegangen, reichlich Hämosiderinzellen. In einzelnen Bezirken finden sich peribronchial gelegene rundzellige Ansammlungen. Die Capillaren sind stärkstens mit Erys gefüllt, zum Teil erweitert. Keine pathologischen Verfettungen. Diagnose: Hochgradige Stauung und Blähung der Lunge, peribronchiale Bronchopneumonie. Leber: Zum Teil wabige Aufhellung des Protoplasmas der Leberzellen mit Vacuolenbildung, beginnender Leberzellschaden, teilweise stärkere Füllung der Capillaren mit Erys. Fein- bis grobtropfige, zentrale Verfettung. Diagnose: Stauung, fein-grobtropfige, zentrale Verfettung. Nieren: Verquellung der Glomerulusschlingen, trübe Schwellung des Tubulusepithels, stärkere Füllung und Erweiterung der Arteriolen und Capillaren, keine pathologischen Verfettungen. Diagnose: Stauung, glomerulo-tubuläre Nephrose. Herz: Stärkere Fragmentation der Fasern, Capillaren prall gefüllt, mittlere Lipofuscinablagerung, keine pathologischen Verfettungen. Milz: Blutreichtum der roten Pulpa, Wandungen der Zentralarterien gequollen, Erweiterung und stärkere Füllung der Trabekelgefäße. Diagnose: Stauung. Nebenniere: Hochgradige Entfettung der Rinde, insbesondere der Fasciculatagegend. Magen: Postmortale Autolyse, weitgehender Strukturverlust des Schleimhautepithels, Erweiterung und stärkere Füllung der Venen der Submucosa. Gehirn: Gefäße prall gefüllt, teilweise Erweiterung der perivascularen Räume.

Chemische Untersuchung. Wegen des typischen Geruches, insbesondere des Mageninhalts und der pathologisch-anatomischen Befunde wurde bei der Sektion

an eine E 605-Vergiftung gedacht. Die mit Blut und Mageninhalt angestellte Reaktion nach SCHWED und SCHMIDT war positiv. Die weitere Untersuchung der Leichenteile wurde nach dem oben geschilderten Verfahren durchgeführt. Die quantitative Bestimmung erfolgte nach AVERELL und NORRIS. Der Dünndarm nebst Inhalt wurde wegen der Anwesenheit grünlicher, die Filtration nach dem Enteiweißen unmöglich machender Massen der Wasserdampfdestillation unterzogen. Dabei konnte jedoch E 605 nicht mehr nachgewiesen werden.

Im übrigen ergaben sich folgende, sehr interessante Mengenverhältnisse in den einzelnen Organen (s. Tabelle 14 und 15).

Der letzte Fall ist deswegen so besonders interessant, weil er klinisch atypisch verlief — die Bewußtlosigkeit stand ohne die sonst meist beobachteten Symptome im Vordergrund — und wegen der Ähnlichkeit der Giftverteilung mit der beim Fall 9 gefundenen. Die Überlebenszeit betrug unter der eingeschlagenen Therapie rund 60 Std.

In der nun folgenden Tabelle 13 sind der besseren Übersicht halber die wichtigsten pathologisch-anatomischen Befunde unserer 10 E 605-Todesfälle zusammengestellt. Es folgen dann die bei der chemischen Untersuchung gefundenen E 605-Mengen je 100 g Organ, also die Relationszahlen. Eine weitere Tabelle 15 gibt dann die aus den tatsächlich gefundenen Werten errechneten in den ganzen Organen vorhandenen Giftmengen an. Es läßt sich so eine Art von „Bilanz“ der Giftverteilung gewinnen. Auf diese Tabellen wird im einzelnen noch zurückzukommen sein.

Bei Betrachtung unserer 10 Fälle waren darunter 3, bei denen die Vergiftungserscheinungen von Zeugen beobachtet wurden, 4, die tot aufgefunden wurden und als besonders aufschlußreich weitere 3, die nach längerer Überlebenszeit und klinischer Behandlung verstarben.

Bei der ersten Gruppe waren den Zeugen bei schnellem Ablauf des Erbrechens, die Übelkeit und in dem Fall des 9jährigen Jungen (Fall 1) die Zeichen des akuten Lungenödems, Cyanose und Schaum vor dem Munde aufgefallen; bei Fall 3 war besonders die „Steifbeinigkeit“ und Schwäche aufgefallen, die zum Hinfallen geführt hatte.

Bei den tot aufgefundenen Fällen konnte nicht immer ein Hinweis auf eine eventuelle Gifteinnahme bei der Leiche gefunden werden. In einem Fall war die Zimmertüre von innen verschlossen und die E 605-Ampulle wurde später zufällig auf der Straße gefunden.

Auch in der Gruppe der „klinischen“ Fälle wurden bei zweien keine Ampulle oder ähnliche Hinweise gefunden. Es ergibt sich daraus, daß es anscheinend durchaus möglich sein kann, das Gift etwa auf der Straße einzunehmen bzw. die Ampulle noch zu vernichten, bevor die Symptome der Vergiftung eintreten. Dies ist von erheblicher kriminalistischer Bedeutung. So war bei Fall 9 durch den offenbar zunächst erfolgten Versuch, sich Benzin zu spritzen, sowohl die kriminalistische Deutung als auch der Gang der chemischen Untersuchung in falsche Richtung gelenkt worden. Aber auch die klinische Diagnostik ist durch die Möglichkeit

Tabelle 13. Übersicht über die eigenen Fälle

Nr. Alter Ge- schlecht	Dosis E 605 forte	Symptome	Über- lebenszeit	Therapie	Patho-
					Oesophagus
1 9 J., ♂	10 ml	Erbrechen, Cyanose, Schaum vor dem Mund	etwa 10 min	—	Blutungen
2 58 J., ♀	1 Schluck	?	wenige Minuten	—	o. B.
3 23 J., ♂	?	Steifbeinigkeit, Schwäche, Erbrechen	etwa 1/2 Std	—	Schleimhaut leicht bläulich
4 20 J., ♀	2 Ampulle	?	wenige Minuten	—	o. B.
5 33 J., ♂	?	?	1/2 Std	—	Schleimhaut leicht bläulich
6 48 J., ♂	wahr- scheinlich 1 Amp.	Brechreiz, Übelkeit	?	—	Schleimhaut leicht bläulich
7 45 J., ♂	1 Schluck	nach 2 Std Brechreiz, Schwitzen, Blässe, Erbrechen, Schwäche in den Beinen, Bewußtlosigkeit und Cyanose, Muskelzucken, Lungen- ödem, Dyspnoe, RR 160/30, Pupillen mittelweit, Reflexe et- was spastisch, schlecht auskös- bar, dann Sinusbradykardie	Exitus nach rund 7 Std	Calcium Strophan- thin, Lobelin, Cardiazol, Magen- spülung, O ₂	Schleimhaut bläulich
8 38 J., ♂	1 Ampulle	?	?	—	Schleimhaut bräunlich
9 40 J., ♀	?	Bewußtlosigkeit, Blässe, l. Lun- genödem, Mydriasis (!), Rigor, Reflexe lebhaft, Fußklonus, RR 80/60, Puls 96, später Pneumonie	Exitus nach 31 1/2 Std	Weckamine, Cardiazis, Kreislauf- mittel, Magen- spülung, Penicillin	o. B.

in pathologisch-anatomischer Hinsicht.

logisch-anatomischer Befund

Magen	Darm	Leber	Respirations-tractus	Herz	Nieren, Milz	ZNS
Rötung, kleine Blutung, Stauung	starke Rötung, Blutung, Stauung	leichte Verfettung, Stauung	stärkere Lungenblähung, Schleim in Br. u. Tr.	starke Rechts-Dilatation	Stauung	Hirnödem, kleine Blutung in Brücken-gegend
starke Rötung, kleine Blutungen	starke Rötung u. Quellung	Stauung	Lungenblähung, Tracheitis	schlaff, dilatiert	Stauung	Hirnödem
Schwellung, kleine Blutungen	Rötung, kleine Blutungen	Stauung	stärkere Lungenblähung, Glottisödem	Rechts-Dilatation	Stauung	Hirnödem
Rötung und Blutungen	streifige Schleimhaut-Blutungen	Stauung	Lungenblähung und Ödem, Tracheitis	schlaffe Dilatation	Stauung	Hirnödem
Schleimhaut gelblich, leichte Gefäßfüllung	Schleimhauttrübung	Stauung, leichte Verfettung	Lungenblähung und Ödem, Tracheitis	schlaffe Dilatation	Stauung	Hirnödem
alte Gastritis	Schleimhautschwellung u. Stauung	Stauung	subpl. Blutungen, Lungenblähung, Ödem, Tracheitis	subepic. Blutungen schlaffe Dilatation	Stauung	Hirnschwellung
Schleimhaut gelbgrün, verquollen	Schleimhaut graugelb	Stauung	Lungenblähung, Ödem, Tracheitis	starke Dilatation	Stauung	o. B.
Schleimhaut gelblich, verquollen	Schleimhaut gelblich	schlaff	starkes Lungenödem und Tracheitis	Rechts-Dilatation	Kollapsmilz, Nierenstauung	Hirnödem
Schleimhaut graugelb, feucht	stärkere Stauung	subkaps. Blutung, trübe Schwellung	hämorrh. Pneumonie, fibröse Pleuritis, Tracheitis, kleine Blutungen	subep. und end. Blutung Rechts-Dilatation	Kollapsmilz, trübe Schwellung der Nieren	Hirnschwellung

Tabelle 13.

Nr. Alter Geschlecht	Dosis E 605 forte	Symptome	Über- lebenszeit	Therapie	Patho-
					Oesophagus
10 45 J., ♂	?	Bewußtlosigkeit, Pupillen mittelweit, Areflexie, dann Reflexe wieder da, später Lu.-Ödem, Blutzucker 144 mg.-%, später Pneumonie	Exitus nach etwa 60 Std (!)	Weckamine, Cardiazin, Kreislaufmittel, Magenspülung, Bluttransf. Aderlaß, Penicillin	Schleimhaut des Einganges teilweise abgelöst und geschwollen

der Vernichtung der Packungen usw. vor Eintritt etwa der Bewußtlosigkeit äußerst erschwert. Bei unseren beiden letzten Fällen, die zudem in ihrem Symptomenbild ungewöhnlich waren, hätte das Auffinden von Ampullen oder ähnlichem bei den Bewußtlosen die Erkennung des Krankheitsbildes ermöglichen können, die so beide Male nicht erfolgte.

An den aufgefundenen Leichen waren ebenfalls keine besonders charakteristischen Merkmale gefunden worden. Am ehesten könnte man eventuell den Austritt von Schaum oder sehr reichlich Flüssigkeit aus Mund und Nase als verdächtig auf das eventuelle Vorliegen einer E 605-Vergiftung ansehen. So war es auch in einem unserer Fälle (8) möglich, aus dem asservierten Kopfkissenbezug unverändertes E 605 chemisch zu isolieren. Im Fall 6 war die starke Schleimbenetzung der Kopfunterlage immerhin aufgefallen. Auch dies könnte kriminalistisch gelegentlich von Wert sein.

Was das klinische Bild der Vergiftung angeht, so haben wir im Fall 1 einen typischen Ablauf aus den Zeugenaussagen entnehmen können. Wenige Minuten nach Aufnahme von 10 ml des E 605 forte in den leeren Magen kam es zu Erbrechen, Übelkeit und innerhalb von etwa 10 min zum vollausgeprägten Lungenödem, indem der Exitus erfolgt. Bei den Fällen 7, 9 und 10 kam es zu längeren Verläufen. Dabei zeigte Fall 7 nach etwa 2 Std die ersten Symptome. Bewußtlosigkeit trat erst nach etwa 3 Std ein, nachdem zuvor Übelkeit, Erbrechen, Schwäche in den Beinen sowie Muskelzuckungen und ein beginnendes Lungenödem eingetreten waren. Dabei muß besonders hervorgehoben werden, daß die Pupillen beiderseits mäßig *weit* waren und träge auf Licht reagierten. Klinisch stand das Lungenödem stärksten Grades im Vordergrund. Es bestand eine gewisse Spastizität der unteren Extremitäten bei Hyporeflexie. Im weiteren Verlauf war der Blutdruck von großer Amplitude. Das EKG zeigte im späteren Verlauf eine Sinusbradykardie und eine intraventrikuläre Reizleitungsstörung, wie sie auch F. RAUSCH und W. LADWIG sahen.

Bei den Fällen 9 und 10 waren die Patienten beide Male in tiefer Bewußtlosigkeit aufgefunden worden. Bei Fall 9 bestanden gewisse,

(Fortsetzung).

logisch-anatomischer Befund

Magen	Darm	Leber	Respirations- tractus	Herz	Nieren, Milz	ZNS
Schleimhaut gestaut, gequollen u. gerötet	Schleimhaut hell gelblich gefärbt	Stauung und Ver- fettung, trübe Schwellung	hochgradige Stauung u. Blähung, hämorrh. Ödem	nicht dilatiert, flüssiges Blut	Stauung und trübe Schwellung der Nieren	Hirnödem

auch sonst in der Klinik der E 605-Intoxikation gefundene Symptome. Es kam auch hier im weiteren Verlauf zum Lungenödem, die Reflexe waren lebhaft, es bestand ein Fußklonus und ein allgemeiner Rigor der Muskulatur. Aber auch hier waren die Pupillen *erweitert*, und zwar maximal, und reagierten auf Lichteinfall. Im späteren Verlauf kam es dann zur Entwicklung einer Pneumonie, nachdem es sogar unter der Behandlung (s. oben) zu einer vorübergehenden Aufhellung der Bewußtseinslage gekommen war. Der Tod erfolgte im Atem- und Herzversagen.

Schließlich bot unser letzter Fall 10 außer der zunächst bei tiefster Bewußtlosigkeit bestehenden, auf Pervitin gebesserten Areflexie und Schlaffheit der Extremitäten keinerlei in den bisher klinisch mitgeteilten Fällen beobachteten Symptome. Die Pupillen waren auch hier *mittelweit*, zunächst jedoch ohne Lichtreaktion. Diese kehrte im weiteren Verlauf bei der Behandlung mit Weckaminen wieder. Es bestand hier ein leichter Anstieg des Blutzuckers, wie er ebenfalls im Selbstversuch VELBINGERS (s. oben) und auch im Falle von RAUSCH und LADWIG gesehen worden war. Es kam offenbar dann doch zum Lungenödem und im weiteren Verlauf zur Ausbildung einer Pneumonie.

Was das Symptom der Pupillengröße, das bisher als besonders typisch für die Wirkung des E 605 auf die cholinergischen Fasern auch beim Menschen angesehen wurde, angeht, so dürfte es, wenn auch in der überwiegenden Zahl der Fälle bisher gefunden, doch nach den neuesten Erfahrungen nicht mehr als signifikant angesehen werden. So haben, wie schon zitiert, F. DEUSSEN wechselnd weite und J. ZAUNER weite sowie in jüngster Zeit E. BRUNNER und F. WEWALKA in zwei weiteren Fällen sogar deutlich erweiterte Pupillen gesehen. In dem zweiten Fall der letztgenannten Autoren trat eine Miosis erst nach 3 Std ein, während zunächst die Pupillen erweitert waren. Wir konnten weite Pupillen in unseren drei klinisch beobachteten Fällen aus den Krankengeschichten entnehmen. Man wird diese wechselnde Pupillenwirkung eines Cholinesteraseblockers wohl, wie BRUNNER und WEWALKA andeuten, dadurch

erklären können, daß Acetylcholin an den sympathischen Synapsen angreifen und so auch sympathicomimetische Effekte erzeugen kann. Es wird unseres Erachtens auch sehr darauf ankommen, welche Fasern zunächst von der Cholinesterasehemmung betroffen werden. Doch steht eine befriedigende theoretische Erklärung des Phänomens noch aus. Es bleibt jedoch festzuhalten, daß auch nach unseren Erfahrungen, wenn auch nur bei 3 Fällen, die Pupillenweite nicht immer gleichsinnig durch die Wirkung des Giftes beeinflußt sein muß.

Die pathologisch-anatomischen Befunde sind auch in unseren Fällen von großer Einförmigkeit (s. Tabelle 13). Im Gastrointestinaltrakt konnten wir makroskopisch zwar immer eine hochgradige Stauung und stärkere Gefäßfüllung der Wandgefäße beobachten. Die Schleimhaut war auch ähnlich wie in den Fällen BÖHMERs öfter einmal gelblich verfärbt. Rötungen und kleine Blutaustritte fanden sich in den meisten Fällen. Eigentliche Ätzungen konnten wir jedoch nur vereinzelt sehen, so z. B. bei Fall 10, bei dem die Schleimhautveränderungen im Pharynx aber höchstwahrscheinlich durch postmortale Andauung durch final aspirierten Mageninhalt zustande gekommen sein dürften. In den parenchymatösen Organen fanden sich mit großer Regelmäßigkeit stärkere Blutfülle und Stauung. Die gelegentlich gesehenen Verfettungen dürften aber wohl nicht als toxisch durch das E 605 bedingt angesehen werden. In den Nieren fand sich fast immer eine vorwiegend tubuläre, glomerulotubuläre Nephrose bei stärkster Stauung. Die Veränderungen in der Lunge waren in den akut, d. h. innerhalb weniger Minuten bis zu einer halben Stunde Verstorbenen immer die akute Lungenblähung und die hochgradige pralle Gefäßfüllung. Dazu kam oft eine stärkere hämorrhagische Anschoppung mit Austritt zelliger Elemente in die Alveolen infolge der Dysorie. Bei den drei über 7 Std bzw. Tage verlaufenen Fällen, die zudem noch durch Kreislaufmittel bzw. Weckamine behandelt waren, hatte sich diese zunächst vorhandene Lungenveränderung in Richtung auf eine hämorrhagische Pneumonie weiterentwickelt. Bei diesen Fällen konnte histologisch vor allem an den Wandungen der Zentralarterien der Milzkörperchen eine hochgradige Verquellung gesehen werden, die sich zwanglos als eine Folge der dysorischen Störungen und des Sauerstoffmangels erklären lassen dürfte. Es fiel dabei weiter eine Engstellung der Arteriolen sowie in 2 Fällen ein stärkeres Hervortreten eosinophiler, zelliger Infiltrationen auf.

Am Herzen fand sich in unserem Material fast ausnahmslos eine starke Dilatation besonders des rechten Ventrikels sowie häufig subepi- bzw. subendokardiale kleine Blutungen und Hyperämie. Am Gehirn war das Ödem oder die starke Schwellung in allen Fällen zu beobachten. In Fall 1 fanden sich auch kleinere Blutungen im Bereich der Brücke, wie sie auch BÖHMER sah.

Alle diese Veränderungen anatomischer Art sind weitgehend unspezifisch. Sie lassen sich wohl nicht so sehr als Ausdruck der schweren toxischen Kreislaufschädigung als vielmehr aus dem jetzt nach Tierversuchen erkläraren Todesmechanismus ableiten, wie ihn die oben genannten englischen Autoren fanden. Nach der peroralen Aufnahme des Giftes, die durchaus mit einer gelegentlichen örtlichen Reizwirkung auf die Schleimhaut verbunden sein kann, kommt es anscheinend zunächst auch beim Menschen zu einer schweren Störung der Atemmechanik. Durch die Anhäufung des Acetylcholins an den motorischen Endplatten der Zwerchfellmuskulatur kommt es zu momentaner Beeinträchtigung der Funktion. Es kann dann schon, ähnlich wie im Tierversuch, akut zur Erstickung kommen. Die bei den akuten Verläufen gefundenen pathologisch-anatomischen, oben im einzelnen geschilderten Bilder decken sich vollständig mit dem bei der Erstickung gefundenen. Die Lungen sind hochgradig gebläht und auf dem Schnitt trocken, am Herzen zeigen sich eine akute Dilatation vor allem des rechten Ventrikels sowie subendokardiale Blutungen, es findet sich im großen Kreislauf eine stärkere Stauung aller Organe, im Magen-Darmtrakt sind die Gefäße prall gefüllt und es kommt teilweise zu kleinen Blutaustritten. Diese primäre atemmechanische Wirkung der E 605-Intoxikation wird weiterhin verstärkt durch die, auch aus den Tierversuchen bekannte, auftretende Bronchokonstriktion sowie eine wohl auch für den Menschen anzunehmende direkte Einwirkung des Giftes bzw. des erhöhten Acetylcholingehaltes auf das Atemzentrum. Im Gehirn kommt es, ähnlich wie bei Tierversuchen von H. D. KEMPE, zu einer mit Hilfe der selektiven Erythrocytenfärbung nach SLONIMSKI und CUNGE histologisch nachweisbaren stärkeren Hyperämie. Diese ist nach dem genannten Autor als Folge der durch die zunehmende Atemlähmung sich entwickelnden Hypoxämie und lokalen CO_2 -Vermehrung aufzufassen. Der vermehrte Sauerstoffbedarf des Gehirns im generalisierten Krampf beschleunige dabei den deletären Ausgang der Vergiftung noch. Man wird sicherlich zumindest bei den akuten Intoxikationen einen Teil der Krämpfe auf diese primär atemmechanisch bedingten Störungen der Sauerstoffversorgung des Gehirns zurückführen können.

Bei den länger überlebenden Fällen scheint die meist eintretende Störung der Atemmechanik mit ihren letalen Folgen auch noch nicht bekannten Gründen verzögert zu sein. Ob man hier von einem weiteren Typ der E 605-Intoxikation sprechen darf, dürfte noch nicht zu entscheiden sein. Es hat den Anschein, als stünde bei diesen Fällen, z. B. in unseren Fällen 9 und 10 die direkte Wirkung des E 605 auf das Gehirn im Vordergrund. Es kam dabei zu tiefer Bewußtlosigkeit, während die Störung der Atemmuskulatur wenig in Erscheinung trat. Der letale Ausgang war hierbei in beiden Fällen offenbar durch die sich nach und nach ausbildende Pneumonie bedingt.

Die chemische Untersuchung der Leichenteile unserer Fälle konnte in der von uns angewandten Modifikation des Verfahrens von AVERELL und NORRIS den Nachweis der Resorption und der Verteilung des Giftes in der Leiche ermöglichen. Dabei konnte die Substanz vor allem, wie zu erwarten war, aus dem Magen bzw. dem oberen Dünndarm isoliert werden. Dabei hängen die hier gefundenen Mengen außer von der Dosis auch davon ab, ob vorher etwa erbrochen worden ist. In unserem Fall 2 konnte die außerordentlich große Menge von 4 g E 605 aufgefunden werden. Im Gegensatz hierzu waren die bei den länger überlebten Fällen 7, 9 und 10 hier isolierten Mengen sehr gering, was sich zwanglos aus der Resorption erklären läßt. In Leber und Lunge ließ sich das Gift fast immer nachweisen, während es im Gehirn nicht immer zu finden war. Auch im Blut war es nicht immer nachweisbar. Besonders interessant ist, daß die in der Muskulatur gefundenen Mengen relativ gesehen zwar bis auf den Fall 9, wo sie außergewöhnlich hoch waren, meist klein sind. Bei Berechnung auf das Organgewicht nach Art einer Bilanz ergibt sich jedoch, daß die Muskulatur entsprechend ihrem Anteil am Körpergewicht das größte Depot auch für E 605 darstellt, ein Verhalten, wie es auch für die Barbiturate von W. PAULUS und O. PRIBILLA nachgewiesen werden konnte. Auch die in der Niere gefundenen Mengen waren vor allem relativ gesehen hoch.

Eine Anreicherung des Giftes in einem bestimmten Organ ließ sich aus dem bisher untersuchten Material nicht herleiten. Sie ist auch nicht zu erwarten.

Zusammenfassung.

Bei der heute weiten Ausdehnung der Anwendung von Insecticiden auf der Basis der Phosphorsäureesterpräparate konnte es nicht ausbleiben, daß es in zunehmendem Maße zu Vergiftungen des Menschen kam. Dabei trat die Vergiftung mit dem Präparat E 605 in den Vordergrund.

In vorliegender Arbeit wurde daher versucht, im ersten Teil zunächst im Zusammenhang über den Stoff, seine Chemie und Entwicklung zu berichten. Dann folgte die Besprechung seiner Analytik. Dabei wurde besonderer Wert auf eine möglichst vollständige Übersicht über die heute zur Verfügung stehenden Methoden seines Nachweises in organischem Material und Leichenteilen gelegt. Nach einer kurzen Schilderung der physiologischen Chemie des Fermentsystems der Cholinesterase wurde an Hand vor allem der anglo-amerikanischen Literatur über die Toxikologie und Pharmakodynamik des E 605 berichtet. Dabei wurde unter anderem auf die neuesten, durch ausgedehnte Tierexperimente englischer Autoren begründeten Auffassungen über die Bedeutung der durch die Cholinesteraseblockierung auftretenden Störung der Atemmechanik für den Todesablauf hingewiesen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde an Hand von 34 bis einschließlich Dezember 1954 in der internationalen Literatur veröffentlichten E 605-Todesfällen versucht, ein Bild der letalen Vergiftung zu entwerfen. Dabei wurde auf die bis jetzt in Deutschland wenig beachtete Möglichkeit der kumulativen Schädigung des Cholinesterasesystems beim Menschen und ihre Bedeutung bei gewerblichen Vergiftungen hingewiesen. In einer tabellarischen Übersicht wurden die wichtigsten Daten der bisherigen Fälle mitgeteilt, wobei die große Eintönigkeit der pathologisch-anatomischen Befunde hervortritt. In einem kurzen Hinweis auf die Literatur über durch klinische Behandlung überlebte E 605-Vergiftungen des Menschen wurde auf Besonderheiten des Verlaufs verwiesen, wie z. B. Veränderungen des EKG, Schädigungen der Nieren, Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels usw.

Im dritten Teil der Arbeit wurde über die 10 bisher im Kieler Gerichtsmedizinischen Institut beobachteten Todesfälle berichtet. Dabei wurden diese nach einer modifizierten AVERELL und NORRIS-Methode chemisch an möglichst vielen Organen untersucht. Außerdem konnte beim größten Teil der Fälle die Ausmittelung des Giftes noch durch Nachweis des E 605-Bruchstückes Paranitrophenol erfolgen. Die pathologische Anatomie und die histologischen Befunde wurden im einzelnen mitgeteilt. Es konnte ein größerer Überblick über die Giftverteilung im Organismus gewonnen werden, wobei neben dem Magen-Darmtrakt vor allem das Depot in der Muskulatur beachtlich war. Aus dreien der Fälle konnte, wie vereinzelt auch in der jüngsten Literatur berichtet wird, abgeleitet werden, daß das Symptom der Miosis wohl heute nicht mehr als signifikant angesehen werden darf. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen wurden als weitgehend unspezifisch aufgefaßt. Es wurde darauf hingewiesen, daß sie zum großen Teil ihre zwanglose Erklärung als Zeichen der Erstickung finden können, was in Übereinstimmung mit den neueren englischen Anschauungen aus Tierversuchen steht.

Literatur.

- ABDERHALDEN, E., u. H. PAFFRATH: Fermentforsch. 8, 299 (1925). Zit. nach DUSPIVA. — ABRAMS, H. K., D. O. HAMBLIN und J. F. MARCHAND: J. Amer. Med. Assoc. 144, 107 (1950). — AVERELL, P. R., and M. V. NORRIS: Analyt. Chem. 20, 753—756 (1948). — BALL, W. L., J. W. SINCLAIR, M. CREVIER und K. KAY: Canad. J. Biochem. u. Physiol. 32, 440 (1954). — BARNES, J. M.: Brit. J. Pharmacol. 8, 208 (1953). — BARNES, J. M., and F. A. DENZ: J. of Hyg. 49, 430 (1951). — BARNES, J. M., and J. I. DUFF: Brit. J. Pharmacol. 9, 153 (1954). — BERG, S. P., u. F. MAIER: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 40, 335 (1951/52). — BERGNER, A. D., and M. W. BAYLISS: U.S. Army Forc. Med. J. 3, 1637 (1953). — BÖHMER, K.: Vortr. auf dem Kongr. der Dtsch. Ges. für gerichtl. Med. Kiel, 1.—3. Okt. 1954. — Z. inn. Med. 9, 948 (1954). — BORGMANN, W.: Münch. med. Wschr. 1950, 1528. — BOWEN, C. V., and F. J. EDWARDS: Analyt. Chem. 22, 706 (1950). — BRATTON, A. C., and E. K. MARSHALL: J. of Biol. Chem. 128, 537 (1939). — BREINLICH, J.: Slg Vergift.fälle,

- Arch. Toxikol. **14**, 366 (1952/54). — BRUNNER, E., u. F. WEWALKA: Wien. med. Wschr. **1954**, 875—877. — CANDOLE, C. A. DE, W. W. DOUGLAS, C. L. EVANS, R. HOLMES, E. V. SPENCER, R. W. TORRANCE and K. M. WILSON: Brit. J. Pharmacol. **8**, 466 (1953). — CHAMBERLIN, H. R.: North Carolina Med. J. **14**, 623 (1953). — CHAMBERLIN, H. R., and R. E. COOKE: Amer. J. Dis. Childr. **85**, 164 (1953). — COERS, C.: Rev. belge Path. **22**, 306 (1953). — COHN, E. J. u. Mitarb.: J. Amer. Chem. Soc. **68**, 459 (1946). Zit. nach L. J. VORHAUS u. R. M. KARK. — DALE, H. H.: J. of Pharmacol. **6**, 147 (1914). Zit. nach R. H. S. THOMPSON. — DENZ, F. A.: J. of Path. **63**, 81 (1951). — DEUSSEN, F.: Kinderärztl. Prax. **22**, 113 (1954). — DIGGLE, W. M., and J. C. GAGE: Nature (Lond.) **168**, 998 (1951). — Biochem. J. **49**, 491 (1951). — DU BOIS, K. P.: Transaction of the IX. Internat. Congr. of Entomol. Vol. 2, p. 313—317, Amsterdam 1953. — DU BOIS, K. P., J. DOULL, P. R. SALERNO and J. M. COON: J. of Pharmacol. **95**, 79 (1949). — DU BOIS, K. P., and G. H. MANGUN: Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. **64**, 137 (1947). Zit. nach DUSPIVA. — DUSPIVA, F.: Angew. Chem. **66**, 541 (1954). — EICKEN, S. v.: Angew. Chem. **66**, 551 (1954). — ENDERS, A.: Arch. internat. Pharmacodynamie **89**, 169 (1952). — ENDERS, A., u. G. GRUPP: Arzneimittel-Forsch. **1**, 79 (1951). — ENDERS, A., G. KÖRTING u. D. WEILAND: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **219**, 43 (1953). — ENDERS, A., et H. RUF: Arch. internat. Pharmacodynamie **90**, 174 (1952). — FÖRSTER, A.: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **42**, 458—463 (1953). — FRAWLEY, J. P., E. C. HAGAN u. O. G. FITZHUGH: J. of Pharmacol. a. exper. Therap. **105**, 156 (1952). — GARDOCKI, J. F., and L. W. HAZLETON: J. Amer. Pharmaceut. Assoc. **40**, 491 (1951). — GROB, D.: J. Amer. Med. Assoc. **144**, 105 (1950). — Ann. Int. Med. **31**, 899 (1949). Zit. nach ABRAMS u. Mitarb. — GROB, D. u. Mitarb.: Bull. Johns Hopkins Hosp. **87**, 106 (1950). Zit. nach DUSPIVA. — HAGEN, J., u. W. REINL: Münch. med. Wschr. **1950**, 449. — HALL, S. A., and M. JACOBSON: Industr. Engin. Chem. **40**, 694 (1948). — HAMM, H., u. U. v. PENZ: Ärztl. Wschr. **1954**, 125. — HECHT, G., u. W. WIRTH: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **211**, 264 (1950). — HOEFELAKE, R.: Rec. Trav. chim. Pays-Bas **36**, 61 (1917). Zit. nach MÜLLER u. SPINDLER. — HOFFMANN, J.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **208**, 183 (1949). — JAETH, K.: Dtsch. med. Wschr. **1953**, 377. — JANSON, PH.: Z. Hautkrkh. **12**, 507 (1951). — JANTZEN, G.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 1001. — Slg Vergift. fälle, Arch. Toxikol. **14**, 165 (1952). — JENSEN, J. A., W. F. DURHAM and G. W. PEARCE: Arch. of Industr. Hyg. **6**, 326 (1952). — JOHNSTON, J. M.: J. of Pediatr. **42**, 286 (1953). — KAISER, H., u. W. LANG: Süddtsch. Apotheker-Ztg **22**, 394 (1953). — KEMPE, H. D.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **223**, 533—540 (1954). — KETELAAR, J. A. A., and J. E. HELLINGMANN: Analyt. Chem. **23**, 646 (1951). — KOCHER, C., W. ROTH u. J. TREBOUX: Mitt. schweiz. Entomol. Ges. **24**, 47. Ref. Angew. Chem. **65**, 603 (1953). — KOELLE, G. B.: J. of Pharmacol. **100**, 158 (1950). Zit. nach THOMPSON. KOELLE, G. B., u. J. S. FRIEDENWALD: Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. **70**, 617 (1949). Zit. nach BERGNER u. BAYLESS. — KRÄNZLE, H. J.: Dtsch. med. Wschr. **79**, 1756 (1954). — LEONHARDT, J.: Slg Vergift. fälle, Arch. Toxikol. **14**, 395 (1953). — LIMPEROS, G., and K. E. RANTA: Science (Lancaster, Pa.) **117**, 453 (1953). — LÜERS, TH., H. KÖPF u. H. LÜERS: Biol. Zbl. **72**, 478 (1953). — MARIANI, A., y P. B. CAMPONOV: Acta argent. Fisiol. y Fisiopath. **1**, 683 (1951). Ref. Chem. Abstr. **53**, 163. — MAIER, E. H.: Fol. clin. internac. **3**, Nr 7 (1953). — McCANCE, R. A., u. Mitarb.: Nature (Lond.) **168**, 788 (1950). Zit. nach THOMPSON. — MENDEL, B., and H. RUDNEY: Biochem. J. **37**, 59 (1953). Zit. nach THOMPSON. — METCALF, R. L.: J. Econ. Entomol. **44**, 883 (1951). Ref. Chem. Abstr. **53**, 2246. — METCALF, R. L., and R. B. MARCH: Science (Lancaster, Pa.) **117**, 527 (1953). — METCALF, R. L., and R. B. MARCH: Ann. Entomol. Soc. Amer. **46**, 63 (1953). Zit. nach DUSPIVA. — MEYER, D. K., B. MENDEL, H. R. GERSMANN and J. A. A. KETELAAR: Nature (Lond.) **170**, 804 (1952). — MOUNTAIN, J. T., A. ZLOTOW and GR. T

O'CONOR: Ind. Health Monthley 11, 88 (1951). — MÜLLER, P., u. M. SPINDLER: *Experientia* (Basel) 10, 91—131 (1954). — O'KEEFE, K., u. P. R. AVERELL: *Analyt. Chem.* 23, 1167 (1951). — PAULUS, W., u. O. PRIBILLA: *Slg Vergift.fälle, Arch. Toxikol.* 14, 284—287 (1953). — PFEIL, E.: *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* 42, 449 (1953). — PFEIL, E., u. H. J. GOLDBACH: *Klin. Wschr.* 1953, 1011. — RAFF, M.: *Liebigs Ann.* 224, 156 (1884). *Zit. nach MÜLLER u. SPINDLER.* — RAUSCH, F., u. W. LADWIG: *Ärztl. Wschr.* 1954, 1053. — SASSI, C.: *Med. Lav.* 43, 210 (1952). — SCHNEIDER, W.: *Dermat. Wschr.* 125, 156 (1953/54). — SCHÖNAMSGRUBER, M.: *Z. anal. Chem.* 135, 23 (1952). — SCHRADER, G.: *Die Entwicklung neuerer Insektizide auf der Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen*, 2. Aufl. *Monogr. angew. Chemie.* Verlag Chemie 1952. — SCHWERD, W., u. G. SCHMIDT: *Dtsch. med. Wschr.* 1952, 372. — SEIFERT, P.: *Arch. Toxikol.* 15, 80 (1954). — SIEDEK, H., et H. THALER: *Arch. internat. Pharmacodynamie* 91, 194 (1952). — SLEISENGER, M. H., T. P. ALMY, H. GILDER and G. PERLE: *J. Clin. Invest.* 32, 466 (1953). — STELM, H., u. L. WEISSBECKER: *Med. Klin.* 1954, 1288. — SUMERFORD, W. T., J. HAYES, J. M. JOHNSTON, K. WALKER and J. SPILLANE: *Arch. of Industr. Hyg.* 7, 283 (1953). — TAKAHASHI, H., u. S. SHUBATA: *Igaku to Seibutsugaku* 20, 96 (1951). *Ref. Chem. Abstr.* 52, 9647. — TAMMELIN, L. E.: *Scand. J. Clin. a. Labor. Invest.* 5, 267 (1953). — TASCHEN, B., u. W. WIRRIGER: *Dtsch. med. Wschr.* 1950, 1478. — TEICHMANN, W., u. B. HEIDSIECK: *Dtsch. Gesundheitswesen* 6, 1315 (1951). — TELEKY, L.: *Arch. Gewerbepath.* 13, 313 (1954). — THOMPSON, R. H. S.: *Brit. Med. Bull.* 9, 138—41 (1953). — VÖLKSEN, W.: *Süddtsch. Apotheker-Ztg* 22, 393 (1953). — VOGEL, G.: *Slg Vergift.fälle, Arch. Toxikol.* 14, 381 (1953). — VORHAUS, L. J., and R. M. KARR: *Amer. J. Med.* 14, 707—719 (1953). — WALLNER, K.: *Slg Vergift.fälle, Arch. Toxikol.* 14, 329 (1953). — WILSON, J. B.: *Federat. Proc.* 10, 271 (1951). — *J. of Biol. Chem.* 190, 111 (1951). *Zit. nach DUSPIVA.* — WIRTH, W.: *Arch. exper. Pathol. u. Pharmacol.* 207, 547 (1949). — *Dtsch. med. Wschr.* 1954, 1205. — ZAUNER, J.: *Ther. Gegenw.* 92, 377 (1953).

Dipl.-Chem. Dr. med. PRIBILLA,
Kiel, Inst. für gerichtl. und soziale Medizin, Hospitalstr. 42.

Aus der Medizinischen und Neurologischen Klinik
der Berufsgenossenschaftlichen Krankenanstalten „Bergmannsheil Buer“
in Gelsenkirchen-Buer (Chefarzt: Dr. med. W. SILBERKUHLE).

Machen die Erkrankungen durch Vanadiumpentoxyd eine Ergänzung der Berufskrankheitenverordnung erforderlich?

Von

HERBERT TRAUTMANN.

(Eingegangen am 19. Januar 1955.)

Von der Hütten- und Walzwerks-Berufsgenossenschaft — Sektion I,
Verwaltungsstelle Oberhausen — wurden wir kürzlich beauftragt, ein
Gutachten über die Frage zu erstatten, ob die Erkrankungen der Thomas-
schlackenmüller durch Vanadiumpentoxyd eine Ergänzung der Berufs-

krankheitenverordnung erforderlich machen. Wir haben in dem Gutachten, dessen Inhalt wir hier veröffentlichen möchten, folgendes ausgeführt:

Daß die Aufnahme von Vanadium in irgendeiner Form zu Gesundheitsschäden führt, ist schon 1911 von DUTTON erstmalig in einer kurzen Mitteilung beschrieben worden. In der deutschen medizinischen Literatur weisen FLURY und ZANGGER 1928 zum erstenmal in ihrer Toxikologie darauf hin, daß die Einatmung des Staubes von Vanadinverbindungen zu Reizerscheinungen aller Schleimhäute und zu Lungenschädigungen führt. PIELSTICKER teilte kürzlich in seiner Veröffentlichung mit, daß es schon 1929 bei der Verarbeitung von Vanadinerz (Vanadinit), welches aus einer Grube in Arizona geliefert wurde, zu starken Reizerscheinungen der Luftwege mit krampfartigem Husten und Asthmazuständen, gelegentlich auch zu Bindehautentzündungen, unter den Arbeitern kam. Beobachtungen dieser Art haben sich dann noch vermehrt, als die im chemischen Verfahren gewonnene Vanadinschlacke in der Stahlherstellung zur Verwendung kam. Auf Grund der sehr gründlichen klinischen Feststellungen (SYMANSKI 1939, WYERS 1946, RUST und EBERT 1948, SJÖBERG 1949, PIELSTICKER 1954), die auch durch Tierversuche (FAIRHALL 1946) bestätigt werden konnten, besteht heute tatsächlich kein Zweifel mehr darüber, daß die Einatmung des Staubes von Vanadiumverbindungen zu Schleimhautreizungen in den Luftwegen, bei stärkerer Einwirkung vereinzelt auch zu Lungenentzündungen — niemals aber zur Lungenfibrose — führt.

Die Erkrankungen der Luftwege und der Lungen durch Vanadium sind bisher nicht in der Berufskrankheitenverordnung aufgeführt und konnten deshalb bisher auch nicht als Berufskrankheit anerkannt werden. Deshalb ist die Anfrage, ob die Gesundheitsschäden durch Vanadiumpentoxyd in die Liste der Berufskrankheiten aufgenommen werden müssen, in Hinblick auf die oben angeführten Erkenntnisse und die in der Praxis von den Werksärzten immer wieder bestätigten Beobachtungen nicht unberechtigt.

Die klinischen Erscheinungen der durch Vanadium hervorgerufenen Bronchitis, und der neuerdings auch bei den Arbeitern mehrfach auftretenden Pneumonien, erinnern in erster Linie an das bekannte Bild der Thomasmehlerkrankung. Dieser Vergleich ist auch deshalb angebracht, weil die Herstellung der Hartstahllegierungen im chemischen Verfahren bereits durch die an Vanadium angereicherte Thomasschlacke vorbelastet ist. Aus diesem Grunde ist das uns nachträglich von der Berufsgenossenschaft übersandte Gutachten des Herrn Prof. HAGEN (Düsseldorf) besonders interessant. Herr Prof. HAGEN hatte Analysen der Thomasschlacke und der Vanadinschlacke von mehreren großen Werken eingeholt und festgestellt, daß die qualitative Zusammensetzung

der Schlacken die gleiche ist, während nur in quantitativer Hinsicht Verschiedenheiten bestehen. Die Thomasschlacke enthält vor allem einen wesentlich höheren Anteil Calciumoxyd, während die Vanadinschlacke mehr Eisen- und Mangan- und Vanadiumoxyde aufweist. Angesichts der klinischen Übereinstimmung der Krankheitsbilder und der gleichen qualitativen Zusammensetzung der beiden Schlackenformen nimmt Herr Prof. HAGEN deshalb an, daß den Erkrankungen durch Thomas- und Vanadinschlacke eine gleiche Verursachung zugrunde liegen müsse, wobei mit überwiegender Wahrscheinlichkeit die Vanadiumoxyde als eigentlicher ursächlicher Faktor in Frage kommen sollen. Da bisher der eigentliche Schadfaktor bei den Erkrankungen durch Thomasschlacke nicht eindeutig identifiziert werden konnte, so meint Herr Prof. HAGEN, wird auf Grund der letzten Beobachtungen und Erkenntnisse die Annahme hinreichend begründet, daß auch die Thomas-mehlerkrankungen durch die Vanadiumoxyde als ganz bestimmten aggressiven Stoff und nicht durch die Thomasschlacke in ihrer Gesamtheit hervorgerufen werden. Die Erkrankungen durch Vanadinschlacke (Vorfrischlacke) sollten deshalb versicherungsrechtlich den Erkrankungen durch Thomasschlacke gleichgestellt werden und das Rentenfeststellungsverfahren bei den in Frage kommenden Arbeitern im Sinne der Ziffer 29 der V. Berufskrankheitenverordnung vom 26. 7. 52 durchgeführt werden.

Dieser Auffassung des Herrn Prof. HAGEN, daß die Krankheitserscheinungen durch Thomasschlacke und Vanadinschlacke klinisch und versicherungsrechtlich gleichzusetzen sind, vermögen wir in grundsätzlicher Hinsicht beizustimmen. Jedoch möchten wir bezüglich der Pathogenese die Einschränkung machen, daß die Ursachen der beiden Schlackenerkrankungen nicht unbedingt die gleichen, sondern nur ganz ähnliche sind. Denn nach den im Tierversuch und am Menschen gemachten Erfahrungen glauben wir, auch weiterhin annehmen zu müssen, daß in den Schlackenerkrankungen nicht nur ein einziger Schadfaktor, sondern eine Reihe von krankmachenden Faktoren zusammentrifft. Neben der Wirkung gewisser chemischer Anteile — mehrere Autoren machen den Mangangehalt mitverantwortlich (JÖTTEN, BAADER, BÜTTNER und LENZ, GUNDEL und FISCHER) — sind es nach unserer Ansicht (vgl. auch die Arbeiten von JÖTTEN, SILBERKUHLE) in erster Linie die physikalisch-mechanischen Eigenschaften der in ihrer Kleinheit harten, spitzen und scharfkantigen Schlackenteilchen, die hier schleimhautschädigend sind. Zusätzlich bedarf es dann in zweiter Linie wahrscheinlich einer Infektion, die durch Pneumokokken oder auch andere Erreger hervorgerufen wird. In den durch die vorausgegangene Schlackenschädigung betroffenen Schleimhäuten finden die Erreger einen besonders günstigen Ansiedlungsboden vor, wobei die Abwehrbereitschaft des Körpers noch durch ver-

schiedene Umstände, wie übermäßiger Alkoholgenuß, starkes Rauchen, Überarbeitung, Witterungseinflüsse usw. vorübergehend herabgesetzt sein kann. Besonders die Tatsache, daß die Thomasschlackenpneumonien oft epidemieartig auftraten, galt bisher als ein Beweis dafür, daß den Krankheitserregern für das Zustandekommen der Erkrankungen eine wesentliche Bedeutung zugemessen werden muß. Angesichts der nicht selten gehäuft auftretenden Thomasschlackenmehlerkrankungen hat man sich sogar gefragt, ob es nicht möglich ist, daß der Schlackenstaub innerhalb der Belegschaft die Wirkung eines Keimüberträgers besitzen kann. Man sieht jedenfalls aus diesen Beispielen, wie vielseitig die Möglichkeiten sind, die schließlich erst zusammen das Bild dieser Berufskrankheit ergeben.

Im Falle der Erkrankungen durch Vanadinschlacke bleibt es unseres Erachtens naheliegend, daß man — ähnlich wie bei der Thomasschlacke — neben der Staubreizwirkung in dem Vorhandensein oder dem Hinzutreten von besonderen Bakterien einen weiteren zufälligen Faktor der Krankheitsentstehung sieht. Da das klinische Bild zwischen den beiden Erkrankungen aber dasselbe ist, glauben auch wir, daß die Erkrankungen durch Vanadiumpentoxyd nach der Ziffer 29 der V. Berufskrankheitenverordnung und nicht nach einer eigenen neuen Berufskrankheitenziffer entschädigt werden sollten. Allerdings schlagen wir vor, daß die Nr. 29 vorher erweitert wird und die (neueren) Schlackenformen wegen ihrer ähnlichen Wirkungsweise genauer bzw. noch im einzelnen aufgeführt werden, damit den neueren Erkenntnissen auch in versicherungsrechtlicher Hinsicht genügend Rechnung getragen werden kann. Wenn es bisher in der Nr. 29 (V. Verordnung) heißt: „Erkrankungen der tieferen Luftwege und der Lunge durch *Thomasschlackenmehl*“, so raten wir zur Abänderung bzw. Erweiterung der Nr. 29 nach folgendem Muster: „Erkrankungen der tieferen Luftwege und der Lunge durch *Schlackenmehl (Thomasschlacke, Vanadinschlacke)*“.

Zusätzlich müßten auch in einer neuen Fassung dieser Berufskrankheitenziffer unter der Spalte 3 (Unternehmen) die Betriebe, in denen Vanadiumpentoxyd verarbeitet wird, noch näher angegeben werden.

Kurz vor Abschluß des Gutachtens erschienen im „Archiv für Gewerbepathologie“ von MASSMANN und OPTIZ einige „Bemerkungen zur arbeitsmedizinischen Bedeutung vanadinhaltiger Stäube“, die in diesem Zusammenhang für uns besonders wertvoll sind. Die Verfasser glauben auf Grund von Reihenuntersuchungen, die unter sehr günstigen Arbeitsbedingungen stattfanden, annehmen zu müssen, daß den vanadinhaltigen Stäuben — im Gegensatz zu den anderen Autoren — keine wesentliche toxische Wirkung zukommt. Diese Feststellung spricht keineswegs gegen unser oben abgegebenes Urteil, sondern eher noch dafür. Die Ansicht der beiden Autoren scheint uns nämlich zu bestätigen, daß die Erkrankungen nicht auf einer spezifischen Wirkung der Vanadinverbindungen beruhen, sondern vorwiegend auf dem von uns oben angeführten Komplex von zufällig zusammen-treffenden Krankheitsursachen. Das die Arbeitshygiene auch bei der Verarbeitung

der Vanadinschlacke eine große Rolle spielt, hatten wir schon vermutet. Dasselbe wissen wir auch von der Thomasmehlerkrankung, die ja bekanntlich nach Einführung der modernen Arbeitshygiene zahlenmäßig so stark zurückgegangen ist, daß sie heute schon fast als eine seltene Berufskrankheit gilt.

Wir entnehmen deshalb auch aus der Arbeit von MASSMANN und OPITZ, daß eine Erkrankung durch Vanadiumpentoxyd nicht als eine eigene Berufskrankheit anzusehen ist. Wir glauben, daß es sich hierbei um eine „Schlackenmehlerkrankung“ handelt, die auch versicherungsrechtlich nach Ergänzung der Berufskrankheitenziffer 29 als solche behandelt werden sollte.

Literatur.

- BAADER, E. W.: *Ärztl. Sachverst.ztg* **43**, 75 (1937). — BÜTTNER, H. E., u. E. LENZ: *Arch. Gewerbepath.* **7**, 672 (1937). — DUTTON, E. F.: *J. Amer. Med. Assoc.* **1911**. — FAIRHALL, L. T.: *Brit. J. Industr. Med.* **3**, 207 (1946). — FLURY, F., u. H. ZANGGER: *Toxikologie*, S. 32. Berlin: Springer 1928. — GUNDEL, M., u. H. FISCHER: *Z. Hyg.* **120**, 66 (1938). — JÖTTEN, K. W.: *Klin. Wschr.* **1939**, 518. — *Dtsch. med. Wschr.* **1939**, 409. — MASSMANN, W., u. H. OPITZ: *Arch. Gewerbepath.* **13**, 353 (1954). — PIELSTICKER, F.: *Arch. Gewerbepath.* **13**, 73 (1954). — RÜST, E., u. A. EBERT: *Unfälle beim chemischen Arbeiten*. Zürich 1948. — SILBERKUHLE, W.: *Arch. orthop. Unfall-Chir.* **32**, 626 (1933). — In: KÖNIG und MAGNUS' *Handbuch der gesamten Unfallheilkunde*, Bd. 2, S. 112. Stuttgart: Ferdinand Enke 1933. — SJÖBERG, S. G.: *Nord. Med.* **41**, 500 (1949). — SYMANSKI, H.: *Arch. Gewerbepath.* **9**, 295 (1939). — WYERS, H.: *Brit. J. Industr. Med.* **3**, 177 (1946).
- Dr. H. TRAUTMANN, Gelsenkirchen-Buer, Krankenanstalten Bergmannsheil Buer.

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik der Universität Erlangen (Direktor: Prof. Dr. Dr. E. WEINIG).

Kohlenoxydbestimmung im Blut mit dem Spektralphotometer.

Von

WOLFGANG SCHWERD.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 30. Oktober 1954.)

Bei Kohlenoxydbestimmungen mit dem Spektralphotometer von *Zeiss-Opton* nach dem von HEILMEYER und KREBS angegebenen Verfahren fanden wir Quotienten, aus denen für CO-freies Blut Minuswerte, für CO-haltiges Blut zu niedrige Werte resultierten. Da CO-Bestimmungen in Klinik, forensischer und gewerbemedizinischer Praxis in zunehmendem Maße auf spektrophotometrischem Wege vorgenommen werden, sahen wir uns veranlaßt, diesen Diskrepanzen nachzugehen.

Die Bestimmungen, die wir teilweise zusammen mit S. MÖCKEL ausführten, erfolgten nach 100–200facher Verdünnung des Blutes mit

0,04%iger frisch bereiteter Ammoniaklösung. Bei den Wellenlängen 576, 560 und 541 μ wurden die Extinktionen gemessen und daraus die Quotienten E 576/E 560 (HEILMEYERscher Quotient) und E 541/E 560 (HÜFNERScher Quotient) errechnet.

Von HEILMEYER wurden folgende Quotienten angegeben: für CO-freies Blut E 576/E 560: 1,725; E 541/E 560: 1,630, für CO-gesättigtes Blut E 576/E 560: 0,877; E 541/E 560: 1,140.

Wir fanden als Mittelwerte bei der Untersuchung von 25 Blutproben von Nichtrauchern für CO-freies Blut E 576/E 560: 1,775; E 541/E 560: 1,670; nach CO-Sättigung E 576/E 560: 0,935; E 541/E 560: 1,164.

Um Fehler durch CO-Hb-Dissoziation zu vermeiden, erfolgte die CO-Durchleitung durch die meßfertige Blutverdünnung. Das Gas wurde in der üblichen Weise durch Eintropfen von Ameisensäure in heiße konzentrierte Schwefelsäure gewonnen und mit Alkali gewaschen.

In der Abb. 1 sind die Quotienten, welche sich bei Mischungen von O₂- und CO-Hb ergeben, graphisch dargestellt und den von HEILMEYER

gefundenen Werten gegenübergestellt. Es zeigt sich, daß die aus unseren Ergebnissen resultierenden CO-Hb-Werte bei dem Quotienten E 541/E 560 um 5–6%, bei dem Quotienten E 576/E 560 um 8–10% höher liegen als nach HEILMEYER.

1936 hat bereits LUSZCZAK, der ebenso wie HEILMEYER mit dem Spektralphotometer von KÖNIG-MARTENS gearbeitet hat, höhere Quotienten als HEILMEYER gefunden, die BREITENECKER bei seinen Untersuchungen über die Ausscheidungsgeschwindigkeit des CO aus dem Blut Überlebender berücksichtigt hat. Nach BREITENECKERS Angaben liegen die mit den von LUSZCZAK gefundenen Quotienten bestimmten CO-Hb-Werte um 2–3% höher als die nach HEILMEYER ermittelten. BREITENECKER machte ferner die Feststellung, daß in einigen Fällen nach erfolgter, vollständiger Ausscheidung des CO aus

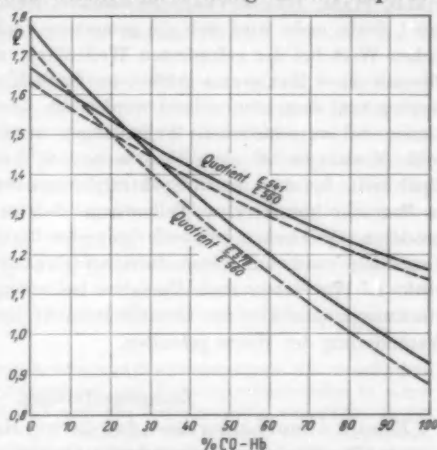


Abb. 1. Gegenüberstellung der von HEILMEYER angegebenen Quotienten (gestrichelte Linien) und der von uns gefundenen Quotienten (ausgezogene Linien). Aus den Kurven kann der prozentuale CO-Hb-Anteil ermittelt werden.

dem Blut von Vergifteten die Quotienten einem unter Null liegenden Werte des CO-Hb-Gehaltes entsprachen, woraus er den Schluß zog, daß der von LUSZCZAK verbesserte HEILMEYERSche Quotient für a:e CO-freie O₂-Hb-Lösung noch immer etwas zu niedrig liegt¹.

Die von uns gefundenen größeren Quotienten dürften auf eine höhere spektrale Reinheit, die mit dem Spektralphotometer von *Zeiss-Opton* zu erzielen ist, zurückzuführen sein. Die Größe der Quotienten hängt nämlich von der Breite des verwendeten Spektralabschnittes ab (BUTTERFIELD, HARI, HEILMEYER). Je stärker der Spektralbezirk eingengt wird, desto mehr wird sich die gemessene Lichtschwächung dem wirklichen Wert bei der geforderten Wellenlänge nähern, d. h. sie wird im Bereich eines Maximums größer, im Bereich eines Minimums geringer werden und dementsprechend werden die Quotienten aus den Extinktionen bei verschiedenen Wellenlängen vergrößert. Da HEILMEYER seine Messungen bei einer Spaltbreite von 3 m μ durchgeführt hat, die Spaltbreite bei dem neuen Spektralphotometer von *Zeiss-Opton* bei den in Betracht kommenden Wellenlängen aber unter 1 m μ liegt, sind die größeren Quotienten, die wir gefunden haben, ausreichend erklärt. Gemessen wurde im allgemeinen bei Einstellung A — Verstärkungsstufe 1. Wir haben auch Versuche bei völliger Ausnutzung der Verstärkungsmöglichkeit des Gerätes gemacht, dabei jedoch keine weitere Veränderung der Werte gefunden.

Zusammenfassung.

Es wird darauf hingewiesen, daß die von HEILMEYER für die Wellenlängen 576, 560, 541 m μ angegebenen Quotienten bei CO-Bestimmungen mit dem Spektralphotometer von *Zeiss-Opton* nicht gültig sind. Die Abweichungen betragen bis 10%.

Literatur.

BREITENECKER, L.: Beitr. gericht. Med. 14, 98 (1938). — BUTTERFIELD: Zit. nach HEILMEYER. — HARI: Zit. nach HEILMEYER. — HEILMEYER, L.: Medizinische Spektrophotometrie. Jena 1953. — HÜFNER: Zit. nach HEILMEYER. — LUSZCZAK, A.: Abh. Hyg. 1936, H. 22, 96. — MÖCKEL, S.: Inaug.-Diss. Erlangen 1954.

Dr. med. WOLFGANG SCHWED,
Institut für gerichtliche Medizin der Universität Erlangen.

¹ In der genannten Arbeit heißt es allerdings, daß der Quotient noch immer etwas „zu hoch“ liege. Dem Zusammenhang nach, dürfte es sich jedoch um einen Druckfehler handeln.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg.

Die Genauigkeit der optischen Bestimmung von Kohlenoxyd-Hämoglobin im Blut.

Von

HERMANN KURZ und HANS-DIERCK WALLER.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. Dezember 1954.)

Obgleich die optischen Verfahren zur Bestimmung von Kohlenoxyd-hämoglobin die Genauigkeit einiger chemischer und manometrischer Methoden nicht erreichen, haben sie wegen der Einfachheit und Schnelligkeit ihrer technischen Durchführung sowohl für die Klinik als auch für wissenschaftliche Untersuchungen ihre Bedeutung behalten. Bei den verschiedenen Verfahren wird entweder Kohlenoxydhämoglobin neben Oxyhämoglobin bestimmt, oder — nach Reduktion des Sauerstoffs in der Blutlösung — Kohlenoxydhämoglobin neben reduziertem Hämoglobin, oder die Messungen werden an Lösungen durchgeführt, die nach Entfernung aller anderen Blutfarbstoffe nur noch Kohlenoxydhämoglobin enthalten.

WOLFF²¹ benutzt für seine Kohlenoxyd-Nachweismethode die verschiedene Wärmebeständigkeit von Oxyhämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin in saurer Lösung. Bei 55° und p_H 5,0—5,1 wird das Oxyhämoglobin ausgefällt. In der zurückbleibenden Lösung wird nach Reduktion mit Dithionit Kohlenoxydhämoglobin colorimetrisch bestimmt. Kohlenoxydhämoglobinkonzentrationen von 1—2% lassen sich auf diese Weise noch gut nachweisen.

Mit der Messung von Kohlenoxydhämoglobin neben Oxyhämoglobin haben sich vor allem HÜFNER³, HEILMEYER⁶, HARTMANN³, RAY, BLAIR und THOMAS¹⁸ sowie PIETERS und HANSEN¹⁷ befaßt. Das zu untersuchende Blut wird in verdünnter Ammoniak- oder Karbonatlösung hämolysiert. Bei zwei Wellenlängen des sichtbaren Bereiches mit verschiedenen Extinktionskonstanten für Oxy- und Kohlenoxydhämoglobin werden die Extinktionen mit Spektralphotometern oder Filtergeräten gemessen. Aus den Extinktionen wird der Quotient gebildet, und die Konzentration an Kohlenoxydhämoglobin einer Eichkurve entnommen oder nach einer Formel errechnet. HEILMEYER gibt für sein Verfahren eine Streuung von $\pm 2\%$ Kohlenoxydhämoglobin im unteren Bereich der Kohlenoxydsättigung des Blutes und von $\pm 4\%$ für hohe Kohlenoxydhämoglobinkonzentrationen an, während HARTMANN den mittleren Fehler der Einzelmessung zu 0,5% Kohlenoxydhämoglobin errechnet. Der Fehler des Verfahrens von RAY, BLAIR

und THOMAS beträgt 6,4% Kohlenoxydhämoglobin. Der Arbeit von PIETERS und HANSEN lassen sich keine exakten Fehlerangaben entnehmen, da weder eine genaue Wiedergabe der Anzahl der Versuche, die zur Festlegung der Eichkurve gemacht wurden, noch eine hinreichende Anzahl von Versuchsergebnissen zu finden sind.

Nach einem anderen optischen Prinzip bestimmt HARTRIDGE⁴ Kohlenoxydhämoglobin neben Oxyhämoglobin. Mit seinem Reversionspektroskop, das eine genaue spektroskopische Bestimmung der Lage von Absorptionsbanden ermöglicht, ermittelt er die Lage der α -Bande des Gemisches von Kohlenoxyd- und Oxyhämoglobin und benutzt deren Verlagerung nach kürzeren Wellenlängen durch Kohlenoxyd als Maß für den Anteil an Kohlenoxydhämoglobin. Für Messungen eines geübten Beobachters beträgt die Streuung $\pm 3,5\%$ Kohlenoxydhämoglobin. Vor allen anderen hier erwähnten hat die Methode den Vorteil, daß sie am unveränderten Blut und am Organismus ohne Blutentnahme angewandt werden kann.

Die Nachteile der angeführten photometrischen Methoden sind die Verwendung von verdünntem Ammoniak, die eine sofortige Messung der Versuchslösung verlangt, um größere Fehler durch Hämochrombildung auszuschalten, und die Vernachlässigung des Hämoglobins sowie gegebenenfalls anderer Blutfarbstoffderivate. Nach KIESE¹¹ und VAN SLYKE²⁰ finden sich bereits im normalen Blut direkt nach der Blutentnahme etwa 1% des Gesamthämoglobins als Hämoglobin.

HORRECKER und BRACKETT^{7, 8} geben ein Verfahren an, bei dem der Kohlenoxydgehalt aus Extinktionsmessungen bei 800 $m\mu$ und 496 $m\mu$ bestimmt wird. Sie berücksichtigen das Hämoglobin, indem sie bei 800 $m\mu$ die Extinktionsabnahme des in diesem Bereich stark absorbierenden alkalischen Hämoglobins durch Zusatz von KCN (Bildung von Hämoglobin-Cyanid aus Hämoglobin) messen und die Hämoglobinkonzentration daraus berechnen. Der Nachteil der Methode, für die ein Fehler von $\pm 1,5\%$ Kohlenoxydhämoglobin angegeben wird, liegt in ihrer großen Empfindlichkeit gegen Trübungen, da die Extinktionskonstanten der Blutfarbstoffe im langwelligen Bereich sehr niedrig sind. Außerdem müssen drei Messungen durchgeführt, und im infraroten sowie sichtbaren Spektralbereich Lösungen verschiedener Verdünnung gemessen werden.

Um den durch Hämoglobin verursachten Fehler auszuschalten, bestimmen OETTEL¹⁵, SEYDEL¹⁹, PAUL und THEORELL¹⁶ sowie KLENDSHOJ, FELDSTEIN und SPRAGUE¹³ das Kohlenoxydhämoglobin neben reduziertem Hämoglobin nach Reduktion von Hämoglobin und Oxyhämoglobin. Das Prinzip der Bestimmung entspricht dem der vorher beschriebenen Methoden. Für das von OETTEL mitgeteilte Verfahren, das den großen Vorteil der Verwendung des allgemein zugänglichen Stufenphotometers besitzt, ergibt sich aus den mitgeteilten Daten ein

Fehler von $\pm 4\%$ Kohlenoxydhämoglobin. SEYDEL gibt einen Fehler von 3% Kohlenoxydhämoglobin an, obwohl sich aus den angeführten Werten eine höhere Genauigkeit berechnen läßt. PAUL und THEORELL weisen auf den Fehler durch Kohlenoxydhämoglobin-Dissoziation bei starker Verdünnung des Blutes hin und vermeiden diesen durch Verdünnung des Blutes mit nur zwei Teilen Lösungsmittel vom p_H 6,97 und Verwendung von Küvetten mit 0,1 mm Schichtdicke. In den von fast allen anderen Autoren gewählten alkalischen Lösungen ist jedoch die Dissoziation soweit zurückgedrängt, daß bei Verdünnung von 1:100 noch keine wesentlichen Fehler entstehen (s. unten). Der mittlere Fehler der Einzelmessung beträgt beim THEORELLschen Verfahren $\pm 2,2\%$ Kohlenoxydhämoglobin. Der Nachteil dieser Methode liegt in der Verwendung der Spezialküvetten von 0,1 mm. Für die von KLENDSHOF, FELDSTEIN und SPRAGUE mitgeteilte Anordnung beträgt die Streuung der Einzelmessung $\pm 4\%$ Kohlenoxydhämoglobin, so daß es gegenüber dem OETTELschen Verfahren mit dem Stufenphotometer keine Vorteile bietet.

Nach Abschluß unserer Untersuchungen wurde uns eine Arbeit von KAMPEN und KLOUWEN¹⁰ bekannt. Die Autoren bestimmen Kohlenoxydhämoglobin nach dem gleichen Prinzip, das wir für unsere Messungen gewählt haben. In der technischen Durchführung sind einige Abweichungen vorhanden. Der Fehler der Methode wird für niedrige Kohlenoxydhämoglobinkonzentrationen zu 1% Kohlenoxydhämoglobinanteil am Gesamtblutfarbstoff und für höhere Kohlenoxydhämoglobinkonzentrationen zu 2–3% angegeben.

Indirekte Methoden zur Kohlenoxydhämoglobinbestimmung haben HAVEMANN⁵, HARPER² und MAY¹⁴ ausgearbeitet. HAVEMANN mißt bei 600–700 $m\mu$ in seinem Photometer die Extinktionszunahme durch Reduktion des Oxyhämoglobins mit Dithionit und vergleicht den aus einer Eichkurve abgelesenen Wert mit der in einem anderen Arbeitsgang gemessenen Gesamthämoglobinkonzentration. Die Differenz ergibt den Gehalt an Kohlenoxydhämoglobin. Um eventuell vorhandenes Hämoglobin, das im langwelligen Licht eine starke Absorption besitzt, auszuschalten, setzt HAVEMANN vor der Messung den Lösungen Kaliumcyanid zu. Hämoglobin-Cyanid hat im Bereich von 600–700 $m\mu$ nur eine sehr geringe Absorption. Höhere Hämoglobinkonzentrationen dürften allerdings trotzdem größere Fehler verursachen. HAVEMANN gibt die Genauigkeit seiner Methode mit einer Streuung von 0,5% an, die sicher nur selten erreicht werden dürfte.

HARPERs Methode beruht auf der verschiedenen Oxydationsgeschwindigkeit von reduziertem Hämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin durch Kaliumferricyanid. Der Fehler dieser Methode wird mit 0,5% Kohlenoxydhämoglobin angegeben, obgleich bei der von HARPER

angewandten Verdünnung des Blutes (1:200 bei p_H 7,2) allein der Fehler durch die Dissoziation des Kohlenoxydhämoglobins schon von dieser Größenordnung ist.

MAY¹⁴ bestimmt den Kohlenoxydgehalt einer Blutprobe aus der Differenz der Extinktion bei 578 $m\mu$ zwischen der verdünnten Blutprobe und der gleichen mit Kohlenoxyd gesättigten Lösung. Der Fehler der Bestimmung wird zu $\pm 1\%$ Kohlenoxydhämoglobin angegeben.

Bei der Beschäftigung mit der optischen Kohlenoxydhämoglobinbestimmung im Blute stellten wir fest, daß die Angaben verschiedener Autoren über den Fehler ihres Verfahrens oft ganz unzureichend sind. Nur in einzelnen Arbeiten werden Daten veröffentlicht, welche die Angaben über den Fehler begründen. Wir haben die Fehler der optischen Bestimmung von Kohlenoxydhämoglobin im Blute genauer untersucht. Unsere Angaben gelten für ein Verfahren, das nach den Ergebnissen der Untersuchung seiner Grundlagen und unter Berücksichtigung der praktischen Durchführung in Untersuchungslaboratorien gewählt wurde.

I. Prinzip des Verfahrens.

Unser Verfahren zur Kohlenoxydhämoglobinbestimmung beruht auf folgendem Prinzip: In der zu untersuchenden Blutprobe werden Oxyhämoglobin und Hämglobin in Hämoglobin übergeführt, so daß neben dem Hämoglobin nur noch Kohlenoxydhämoglobin vorhanden ist. Dieses ist ein reversibles Derivat des Hämoglobins und seine Extinktionskurve bildet mit der des Hämoglobins isobestische Punkte. Durch Messung der Extinktion eines Gemisches von Hämoglobin und Kohlenoxydhämoglobin an einem isobestischen Punkt und bei einer Wellenlänge verschiedener Extinktionskonstanten der beiden Farbstoffe kann das Mischungsverhältnis unabhängig von der Gesamtkonzentration in einfacher Weise nach den folgenden Gleichungen ermittelt werden.

Wir gebrauchen folgende Abkürzungen: Hb^{II} = Freies Hämoglobin, $HbCO$ = Kohlenoxydhämoglobin, $\epsilon_m HbCO_x$ = Extinktion für die Wellenlänge λ_m (bei CO-Sättigung = x), $\epsilon_m Hb^{II}$ = Extinktion des Hb^{II} bei λ_m , ϵ_i = Extinktion am isobestischen Punkt der Wellenlänge λ_i .

Zwischen dem Anteil des Kohlenoxydhämoglobins am Gesamthämoglobin und der Differenz der Extinktionen bei λ_i und λ_m besteht die Beziehung:

$$\frac{\epsilon_m HbCO_x - \epsilon_m Hb^{II}}{\epsilon_i} = a \times \frac{[HbCO]}{[Hb^{II} + HbCO]} \quad (1)$$

$$a = \frac{\epsilon_m HbCO_x - \epsilon_m Hb^{II}}{\epsilon_i} \times \frac{[Hb^{II} + HbCO]}{[HbCO]}$$

(a = Neigung der Geraden, welche die Änderung der Quotienten in Abhängigkeit von der Kohlenoxydsättigung des Hämoglobins angibt).

Aus Gl. (1) erhält man durch Umformung:

$$\frac{100}{a} \times \left(\frac{\epsilon_m \text{HbCO}_x}{\epsilon_i} - \frac{\epsilon_m \text{HbII}}{\epsilon_i} \right) = \% \text{HbCO.} \quad (2)$$

In Gl. (2) sind a und $\frac{\epsilon_m \text{HbII}}{\epsilon_i}$ Konstanten, die wir experimentell genau ermittelt haben. Man braucht also nur den Wert für $\frac{\epsilon_m \text{HbCO}_x}{\epsilon_i}$ an einer Blutprobe durch Extinktionsmessung zu bestimmen und in Gl. (2) einzusetzen, um den Gehalt an Kohlenoxydhämoglobin in Prozent des Gesamthämoglobins zu errechnen.

II. Technische Vorbedingungen.

a) Für die erfolgreiche Durchführung dieses Prinzips müssen folgende Forderungen erfüllt werden:

1. Die Messungen müssen mit monochromatischem Licht durchgeführt werden. Nur für monochromatisches Licht besteht eine einfache Beziehung zwischen Konzentration und Extinktion entsprechend dem BEERSchen Gesetz. Die Einstellung der erforderlichen Wellenlängen am Meßgerät muß sehr genau reproduzierbar sein.

2. Es muß ein System aus nur zwei Blutfarbstoffen vorliegen, so daß deren Verhältnis durch Messung an einem isobestischen Punkt λ_i und einem Punkt mit verschiedenen Extinktionskonstanten λ_m ermittelt werden kann.

3. Optische Störung durch Trübung der Meßlösung und durch unvollständige Hämolyse müssen ausgeschaltet werden.

4. Für den Meßpunkt λ_m muß eine Wellenlänge mit möglichst großer Differenz der Extinktionskonstanten der beiden Blutfarbstoffe gewählt werden.

5. Das Verhältnis der beiden Blutfarbstoffe darf sich bei der Herstellung der Meßlösung gegenüber der Blutprobe nicht verändern.

b) Diese Forderungen können weitgehend erfüllt werden.

1. Für die Messung mit monochromatischem Licht eignen sich einerseits Spektralphotometer mit Monochromatoren (Geräte der Firmen Beckman, Unicam, Zeiss*) und andererseits Photometer, die mit Licht von Emissionslinien und Filtern arbeiten (Elko, Eppendorf-Photometer, Havemanns Photometer u. a.).

Bei den zuletzt genannten Photometern kann die Messung der Extinktion bei den Meßwellenlängen dann fehlerhaft werden, wenn der zu messende Farbstoff für die Meßwellenlänge eine sehr viel größere Extinktionskonstante hat als für andere Wellenlängen und in hoher Konzentration gemessen wird. Dann kann Licht anderer Wellenlängen, das von den Filtern nicht vollständig ausgelöscht wird, verhältnismäßig stark werden gegenüber der geringen Intensität des von der Lösung durchgelassenen Lichtes der Meßwellenlänge. Für korrekte Messungen dürfen deshalb in solchen Fällen nicht zu hohe Extinktionen gewählt werden.

* Siehe Kapitel III. (Versuche.)

2. In der zu untersuchenden Blutprobe können außer Kohlenoxydhämoglobin auch noch freies Hämoglobin und Hämitoglobin vorhanden sein. Durch Zugabe eines Reduktionsmittels (Dithionit) werden Oxyhämoglobin und Hämitoglobin in freies Hämoglobin umgewandelt, während das Kohlenoxydhämoglobin unverändert bleibt. Man erhält dadurch das System aus zwei Blutfarbstoffen.

Störungen sind möglich durch Verdoglobin sowie Denaturierung und Bildung von Hämochrom bei der Messung in stark alkalischer Lösung. Bei Nitritvergiftungen kann das durch Zugabe des Reduktionsmittels gebildete Stickoxydhämoglobin Kohlenoxydhämoglobin vortäuschen.

3. Dithionit bewirkt in saurer und neutraler Lösung durch Abscheidung von kolloidalem Schwefel Trübungen. Diese können durch Verwendung kleiner Mengen Reduktionsmittel und alkalischer Lösungen verhindert werden. Das Optimum der Wasserstoffionenkonzentration, bei dem keine Trübungen mehr auftreten und auch bei längerem Stehen noch keine Hämochrombildung einsetzt, liegt bei p_H 9. Durch Verwendung eines Puffers von ausreichender Kapazität wird das p_H auf diesen Wert eingestellt und verhindert, daß die Globuline bei der Verdünnung des Blutes ausfallen. Störungen durch unvollständige Hämolysen und Stromateilchen können weitgehend durch Zusatz von Saponin ausgeschaltet werden. Einflüsse von Begleitsubstanzen, die bei λ_m und λ_i eine verschiedene Absorption haben, können durch möglichst nahe beieinanderliegende Meßpunkte verringert werden.

Die Lichtstreuungen der einzelnen Blutproben durch Lipide verursachen einen Fehler, der durch die genannten Maßnahmen nicht beseitigt werden kann. Dieser bestimmt die maximal erreichbare Genauigkeit des Verfahrens (s. unten).

4. Für die Wahl von λ_i und λ_m erscheinen Wellenlängen über $600 m\mu$ ungünstig. Wegen der geringen Extinktionskonstanten der beiden Blutfarbstoffe in diesem Gebiet müssen sehr konzentrierte Lösungen verwandt werden. Obwohl die Dispersion an Teilchen mit zunehmender Wellenlänge des Lichtes stark abnimmt und dadurch der Fehler durch Trübung relativ gering sein müßte, zeigten sich in orientierenden Versuchen bei diesen Konzentrationen Trübungsfehler von 20%, die erst durch 30 min langes Zentrifugieren bei 15000 U/min beseitigt werden konnten.

Die Messung im Licht zwischen $530 m\mu$ und $580 m\mu$ ist günstig, da hier die Differenz der Extinktionskonstanten für Hb^{II} und $HbCO$, die als Maß des Kohlenoxydhämoglobianteiles dient, groß ist (Abb. 1). Außerdem ist die Wellenlängeneinstellung am BECKMANSchen Spektralphotometer hier schon gut reproduzierbar. Einflüsse durch Serumfarbstoffe spielen in diesem Spektralbereich nur eine unwesentliche Rolle.

Die Differenz der Extinktionskonstanten der γ -Banden beider Blutfarbstoffe ($400-440 m\mu$) ist am größten (Abb. 1). Durch die größere

Dispersion des Prismas ist auch eine noch exaktere Einstellung der Wellenlänge möglich. Diesen Vorteilen steht aber ein etwa 10facher Trübungsfehler im Vergleich zur Messung bei 530—580 $m\mu$ gegenüber. Außerdem

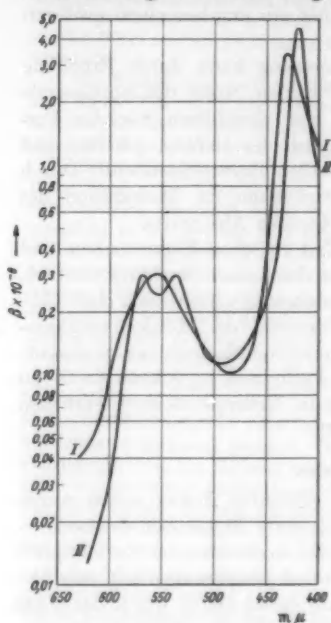


Abb. 1.

Abb. 1. Extinktionskonstanten des freien Hämoglobins und Kohlenoxydhämoglobins vom Menschen für die Wellenlängen 400—650 $m\mu$ (nach KRECWITZ). Extinktionskonstante

$$\beta = \ln \frac{I_0}{I} \times c^{-1} \times d^{-1} \quad (c = \text{Konzentration Grammاتم Eisen} \times \text{ml}^{-1}, d = \text{Schicht cm.})$$

Ordinate logarithmisch geteilt.

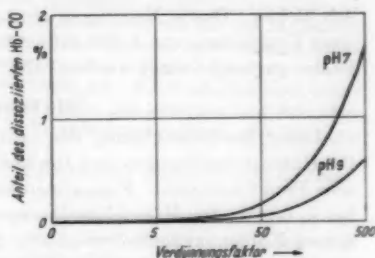


Abb. 2.

Abb. 2. Dissoziation von Kohlenoxydhämoglobin bei 20°C und verschiedener Wasserstoffionenkonzentration in Abhängigkeit von der Verdünnung des Blutes, berechnet für Blut, dessen Hämoglobin mit Kohlenoxyd gesättigt ist. Die Abszisse gibt den Verdünnungsquotienten $\frac{\text{Volumen Blutlösung}}{\text{Volumen Blut}}$ an, die Ordinate den Anteil des Kohlenoxydhämoglobins, der durch die Verdünnung des Blutes zerfallen ist.

	λ_i	λ_m
BECKMAN'sches Spektralphotometer	579 $m\mu$	509 $m\mu$
Eppendorf-Photometer	578 $m\mu$	436 $m\mu$

Durch die Lage der Emissionslinien des Quecksilbers konnten λ_i und λ_m für das Eppendorf-Photometer nicht frei gewählt werden. Statt der Messung im isobestischen Punkt (579 $m\mu$) kann man hier

würde wegen des sehr steilen Anstiegs der Extinktionskurven eine kleine Abweichung bei der Einstellung der Wellenlänge schon zu einem beträchtlichen Fehler führen. Dieser entfällt bei der Messung unter Verwendung von Licht aus Emissionslinien und den zugehörigen Filtern, da deren Schwerpunkt konstant ist und deshalb keine Streuung bei der Einstellung von λ_m auftritt.

Aus diesen Gründen haben wir die folgenden Meßpunkte gewählt.

ohne wesentliche Vergrößerung des Fehlers des Verfahrens die gelben Hg-Emissionslinien mit dem Schwerpunkt bei $578\text{ m}\mu$ benutzen, da die Extinktion bei λ_i im Vergleich zur Extinktion bei λ_m gering ist (Abb. 1) (Untersuchungen mit λ_i bei $546\text{ m}\mu$ ergaben einen größeren Fehler).

Die Genauigkeit der Extinktionsmessung kann durch Erhöhung der Farbstoffkonzentration gesteigert werden, wenn der abzulesende Extinktionswert durch Einschaltung von Graufiltern vor die Vergleichsküvette im optimalen Ablesebereich des Gerätes gehalten und eine Spaltbreite von $0,1\text{ mm}$ nicht wesentlich überschritten wird. Durch die erhöhte Farbstoffkonzentration wird auch die Dissoziation des Kohlenoxydhämoglobins geringer (s. folgenden Abschnitt).

5. Um zu verhindern, daß in der Zeit zwischen Blutentnahme und Messung Verluste an Kohlenoxyd entstehen, muß die Blutprobe entweder sofort gemessen oder bis zur Verdünnung verschlossen ohne Gasphase aufbewahrt werden. Die Dissoziation des Kohlenoxydhämoglobins wird mit Abnahme der Wasserstoffionenkonzentration wesentlich kleiner. Durch Messung in einem Puffer von $\text{pH } 9$ kann sie bis zu einer Verdünnung von $1:100$ auf ein für das Meßergebnis unwesentlichen Fehler zurückgedrängt werden (Abb. 2).

III. Versuche.

Unter Berücksichtigung der oben erörterten Fehlerquellen wurde für Hämoglobinlösungen und für hämolysierte Blutproben der isobestische Punkt bestimmt. Ferner wurden die Quotienten der Extinktionen bei λ_i und λ_m für Hämoglobinlösungen und Blutlösungen mit verschiedenem Kohlenoxydgehalt ermittelt. Aus diesen Daten wurde das a der Gl. (1) errechnet, so daß die erforderlichen Unterlagen für die Bestimmung von Kohlenoxydhämoglobin nach Gl. (2) durch Messung der Extinktionen bei λ_i und λ_m geschaffen sind.

Wir beschreiben zunächst die Messung der für die optische Kohlenoxydhämoglobinbestimmung erforderlichen Konstanten und geben danach eine Beschreibung des Bestimmungsverfahrens. Im Abschnitt „Methoden“ sind technische Einzelheiten für die Messung der Konstanten mitgeteilt; diese gelten sinngemäß auch für die Bestimmung des unbekannten Kohlenoxydhämoglobingehalts einer Blutprobe.

a) Methoden.

Für die Untersuchungen mit einem Monochromator wurde das BECKMANsche Spektralphotometer benutzt. Bei Verwendung des ZEISSschen Spektralphotometers streuten die Meßwerte stärker. Der größere Fehler entstand durch den ungünstigen Maßstab der Wellenlängenskala (von 8 cm) bei diesem Gerät, die an den Meßpunkten ($569\text{ m}\mu$ und $579\text{ m}\mu$) die Einstellung nur mit einem größeren Fehler erlaubt. Die Messungen am Photometer mit Emissionslinien und den dazu gehörigen Filtern wurde mit dem Eppendorf-Photometer mit Quecksilberlampe durchgeführt. Am BECKMANschen Spektralphotometer kamen Küvetten mit 10 mm Schicht-

dicke und am Eppendorf-Photometer mit einer Schichtdicke von 2 mm zur Anwendung. Die Messungen erfolgten gegen den saponinhaltigen Puffer unter Einschaltung von Graufiltern (Schott und Gen.) vor die Vergleichsküvetten. Bei dem Spektralphotometer von BECKMAN wurden für beide Meßwellenlängen Graufilter mit Extinktionen von etwa 1,0 benutzt. Bei dem Eppendorf-Photometer wurden Filter nur für die Messung bei 436 m μ mit einer Extinktion von etwa 0,5 verwandt.

Die Extinktionswerte für die Filter wurden bei λ_i und λ_m genau bestimmt. Um auch für die Filter mit hoher Extinktion (größer als 0,4) die Messung im optimalen Ablesebereich des Gerätes durchführen zu können, wurden die Extinktionswerte gegen Filter mit bekannter, niedriger Extinktion gemessen.

Substanzen und Lösungen. 0,2 m Boratpuffer p_H 9: 100 ml einer Lösung von 12,4 g Borsäure im Liter Wasser + 42 ml einer 0,2 n Natronlauge. Eine 2%ige Saponinlösung (verwandelt wurde Saponinum purum albissimum „Merck“; dieses entspricht in der Qualität dem Saponin, rein, weiß, Erg. B. 6 „Merck“) wurde täglich frisch angesetzt. Von dieser wurden 2 ml zu 98 ml Puffer gegeben. Bei Aufbewahrung im Kühlraum blieb die Saponinlösung 2–3 Tage brauchbar, später erfolgte Trübung durch Pilzwachstum. Als Reduktionsmittel wurde Natriumdithionit (für analytische Zwecke Merck) benutzt. Für 4 ml einer 0,3%igen Hb-Lösung reichten 2–3 mg Dithionit aus. Wesentlich größere Mengen führten zu Trübungen durch Ausfall von kolloidalem Schwefel.

Für die Messungen mit dem Beckman-Photometer wurden 0,8–0,9 ml Gesamtblut sofort nach der Entnahme oder wenige Stunden später mit Saponin-Boratlösung auf 50 ml aufgefüllt. Ein Teil der Blutproben wurde mit Zitrat, ein anderer mit Oxalat ungerinnbar gemacht. Dabei zeigte sich, daß Oxalatblut nach mehrstündigem Stehen zur Messung ungeeignet wurde. Bei Zitratblut und Blut ohne gerinnungshemmende Zusätze traten diese Veränderungen nicht ein. Die Hämolyse war nach wenigen Minuten vollständig.

Für die Untersuchungen am Eppendorf-Photometer wurden 0,7–0,8 ml Zitratblut mit Saponin-Boratlösung auf 100 ml verdünnt.

Kurz vor der Messung wurde Dithionit zugesetzt und die Extinktion für das reduzierte Hämoglobin bei λ_i und λ_m bestimmt. Nach Sättigung mit Kohlenoxyd wurden die Messungen für das Kohlenoxydhämoglobin wiederholt.

Zur Herstellung von Kohlenoxyd-Hämoglobinlösungen wurden die Meßlösungen nach Reduktion unter Ausschluß von Luft durch vorsichtiges Darüberleiten von Kohlenoxyd und Umschwenken gesättigt. Das Kohlenoxyd wurde in Waschflaschen mit alkalischem Pyrogallol und verdünnten wäßrigen Bleiacetat von Sauerstoff, Kohlendioxyd, Schwefelwasserstoff und Arsenwasserstoff gereinigt. Gleichzeitig wurde durch die Sättigung des Gases mit Wasserdampf das Einengen der Meßlösung verhindert.

Zur Bestimmung der Extinktionen von Blutproben mit definiertem Anteil an Kohlenoxydhämoglobin wurden „optische“ Mischungen hergestellt. Zwei hintereinandergestellte Küvetten wurden mit verschiedenen Konzentrationen an Hämoglobin bzw. Kohlenoxydhämoglobin so beschickt, daß die Summe der Blutfarbstoffkonzentration immer gleich war.

Der isobestische Punkt für Hämoglobin-Kohlenoxydhämoglobin wurde an Hämolysaten gewaschener Erythrocyten bestimmt, aus denen die Stromata durch hochtouriges Zentrifugieren abgetrennt waren.

b) Bestimmung des isobestischen Punktes bei 579 m μ .

Zur Bestimmung des isobestischen Punktes wurden an Lösungen von reduziertem Hämoglobin vor und nach Sättigung mit Kohlenoxyd

die Extinktionen bei 581 $m\mu$ und 577 $m\mu$ gemessen und auf Millimeterpapier gegen die Wellenlängen aufgetragen. Der Schnittpunkt aus der Verbindungsgeraden der Werte für 0% und 100% Kohlenoxydhämoglobin wurde als isobestischer Punkt angenommen. Aus 46 Messungen ergab sich die Lage des isobestischen Punktes bei 579 $m\mu$. Da die Eichung der Wellenlängenskala in diesem Bereich nur auf etwa 0,5 $m\mu$ genau möglich ist, muß dieser Wert als Fehler des isobestischen Punktes angenommen werden. Eine Variation der Hämoglobinkonzentration zwischen Extinktionswerten von 0,1 und 1,6 bei 579 $m\mu$ hatte keinen Einfluß auf die Lage des isobestischen Punktes. Zwischen Messungen an Gesamtblut und Messungen an Lösungen aus gewaschenen Erythrocyten wurden keine Unterschiede gefunden.

c) Die Konstanten.

Die Konstanten $\frac{\epsilon_{569\text{HbII}}}{\epsilon_{579}}$ und a , $\frac{\epsilon_{436\text{HbII}}}{\epsilon_{578}}$ und a' .

Die an Blutproben von 10 gesunden Nichtrauchern ermittelten Werte der Konstanten sind mit ihren Streuungen in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.

Tabelle 1.

Mittelwerte und Streuungen der Quotienten $\frac{\epsilon_{569}}{\epsilon_{579}}$ für freies Hämoglobin sowie der Konstanten a , bestimmt an 10 Blutproben mit dem Beckman-Photometer.

	Zahl der Messungen	Arithmetische Mittel	Streuung der Einzelmessung in % HbCO	Streuung des Mittels	
				absolut	in % HbCO
$\frac{\epsilon_{569\text{HbII}}}{\epsilon_{579}}$	44	1,233	$\sigma = \pm 0,85$	$\sigma_M = \pm 0,00032$	$\sigma_M = \pm 0,13$
a	65	0,3054	$\sigma = \pm 1,4$	$\sigma_M = \pm 0,000947$	$\sigma_M = \pm 0,31$

Tabelle 2.

Mittelwerte und Streuungen des Quotienten $\frac{\epsilon_{436}}{\epsilon_{578}}$ für freies Hämoglobin sowie der Konstanten a' , bestimmt an 10 Blutproben mit dem Eppendorf-Photometer.

	Zahl der Messungen	Arithmetische Mittel	Streuung der Einzelmessung in % HbCO	Streuung des Mittels	
				absolut	in % HbCO
$\frac{\epsilon_{436\text{HbII}}}{\epsilon_{578}}$	31	10,350	$\sigma = \pm 1,99$	$\sigma_M = \pm 0,0262$	$\sigma_M = \pm 0,36$
a'	32	7,310	$\sigma = \pm 1,45$	$\sigma_M = \pm 0,01876$	$\sigma_M = \pm 0,26$

Die Gültigkeit des BEERSchen Gesetzes für das Eppendorf-Photometer in dem benutzten Extinktionsbereich wurde durch Messung der Extinktion von Hämoglobininlösungen verschiedener Konzentration bestätigt.

d) Fehler und Grenzen der Methode.

Die im vorigen Abschnitt für den Quotienten $\frac{\epsilon_{569}}{\epsilon_{570}}$ angegebenen Streuungen können für die Beurteilung des Fehlers der Kohlenoxydbestimmung an einer unbekannten Blutprobe nicht verwandt werden. Diese Streuungen ergaben sich aus 44 bzw. 31 Messungen an 10 verschiedenen Blutproben. Unter diesen Bedingungen ist die beobachtete Streuung das Ergebnis zweier Streuungen, nämlich des Fehlers der Messung der einzelnen Blutprobe und der Variation der Eigenschaften verschiedener Blutproben bei gleichem Gehalt an Kohlenoxydhämoglobin.

Infolge der Variation der Eigenschaften der Blutproben ist es nicht möglich, den Kohlenoxydgehalt einer unbekannten Probe durch eine große Zahl von optischen Messungen an dieser Probe beliebig genau zu bestimmen.

Um einerseits den Fehler der optischen Messungen und andererseits die Streuung der optischen Eigenschaften der Blutproben bei gleichem Kohlenoxydhämoglobingehalt zu bestimmen, wurde für 21 verschiedene Blutproben bei konstantem bekannten Kohlenoxydhämoglobingehalt (nämlich „0“) der Quotient $\frac{\epsilon_{569}}{\epsilon_{570}}$ bestimmt. Jede Blutprobe wurde 3—9mal (im Mittel 6,5mal) gemessen. Aus den 131 Einzelwerten wurde das arithmetische Mittel zu 1,2326 gefunden und die Streuung der gesamten Einzelwerte zu $\pm 0,00216$.

Zur Ermittlung der Streuung der Blutproben wurde aus den Messungen an der einzelnen Blutprobe das arithmetische Mittel gebildet und die Streuung dieser 21 Mittelwerte errechnet. Ihr Wert betrug $\pm 0,00111$.

Die Streuung der optischen Messungen wurde bestimmt, indem die Streuung der Meßwerte für jede Blutprobe berechnet und aus den 21 Streuungswerten das arithmetische Mittel gebildet wurde. Sein Wert war $\pm 0,00157$. In Tabelle 3 ist neben den absoluten Werten der Streuungen angegeben, welchem Kohlenoxydhämoglobingehalt die Streuungswerte im Meßverfahren entsprechen.

Tabelle 3.

Streuung der optischen Messung und Streuung der optischen Eigenschaften der Blutproben berechnet aus 131 Messungen mit dem Beckman-Photometer an 21 Blutproben mit dem Kohlenoxydhämoglobingehalt „Null“.

Zahl der Blutproben	Durchschnittliche Zahl der Messungen an den einzelnen Blutproben	Streuung der optischen Messung		Streuung der Blutproben	
		absolut	in % HbCO	absolut	in % HbCO
21	6,25	$\sigma = \pm 0,00157$	$\sigma = \pm 0,515$	$\sigma = \pm 0,00111$	$\sigma = \pm 0,364$

Durch Varianzanalyse* wurde festgestellt, daß ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen der Größe der beiden Streuungen vorhanden ist.

Da die zur Bestimmung des Kohlenoxydgehaltes einer beliebigen Blutprobe erforderlichen Konstanten $\frac{\varepsilon_{569\text{HbII}}}{\varepsilon_{579}}$ und a Mittel aus verschiedenen Blutproben sind, ist bei zureichend kleinem Fehler des Ergebnisses der optischen Messung die Streuung der Blutproben die Grenze der Genauigkeit dieses Verfahrens.

Um den Fehler der optischen Messung an einer Blutprobe mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,01 kleiner als 1% Kohlenoxydhämoglobin zu erhalten, sind 4 Messungen an einer Blutprobe erforderlich.

Die durch die Variation der Blutproben zugelassene höchstmögliche Genauigkeit von $\pm 0,36\%$ Kohlenoxydhämoglobin erfordert, wenn sie ebenfalls mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,01 erreicht werden soll, etwa 25 Messungen an einer Blutprobe.

Die Ursache der Variation der optischen Eigenschaften der Blutproben — bestimmt für die Kohlenoxydkonzentration „0“ — kann nicht sicher angegeben werden. Vermutlich ist sie durch verschieden starke Lichtstreuung und den geringen und ungleichen physiologischen Kohlenoxydgehalt bedingt.

Wenn die Streuung der optischen Eigenschaften der Blutproben für die bei der Messung mit dem Eppendorf-Photometer verwandten Wellenlängen (578 und 436 $m\mu$) die gleiche ist wie für die bei der Messung mit dem Beckman-Photometer benutzten (579 und 569 $m\mu$), dann sind zur Bestimmung des Kohlenoxydhämoglobingehalts einer Blutprobe mit einem Fehler unter 1% Kohlenoxydhämoglobin 9 Messungen erforderlich.

Eine Reihe von Untersuchungen wurde an Blutproben von Leukämiekranken (30000—200000 Leukozyten je Kubikmillimeter) und Hepatitis-kranken (3—4 mg-% Bilirubin im Blutplasma) durchgeführt. Die Werte für Kohlenoxydhämoglobin wurden dabei bis zu 20% erniedrigt gefunden. Durch 30 min langes Zentrifugieren des Hämolysates bei 15000 g konnte bei den Leukämieblutproben der Fehler beseitigt werden. Dabei wurden keine wesentlichen Verluste an Kohlenoxyd festgestellt.

Es empfiehlt sich aber trotzdem, das Hämolysat beim Zentrifugieren mit Toluol oder Xylol abzudecken. Trübungen durch Leukozyten oder Erythrocytenstromata können auch (M. KIESE¹²) durch Zusatz von 25% Harnstoff zum Hämolysat ausgeschaltet werden. Bei Verwendung von Harnstoff zur Analyse müssen die Konstanten neu bestimmt werden.

Um auszuschließen, daß die Genauigkeit unserer Messungen mit dem Spektralphotometer durch die Erfahrung der Untersucher mit der Methode bedingt war, ließen wir durch eine dritte unbefangene Person

* Herrn Dozent Dr. HEITE haben wir für die Durchführung der Analyse zu danken.

nach kurzer Instruktion eine Reihe von Bestimmungen durchführen. Diese Messungen zeigten keine größere Streuung.

e) Bestimmung des Gesamthämoglobins.

Da beide Farbstoffe am isobestischen Punkt gleiche Extinktionskonstanten besitzen, kann aus der Extinktion bei λ_i mit Hilfe der Extinktionskonstanten die Gesamthämoglobinkonzentration bestimmt werden.

$$c = \frac{\ln \frac{I_0}{I} \times \frac{1}{d}}{\beta}, \quad (3)$$

daraus: $[\text{Hb}^{\text{II}} + \text{Hb-CO}] \text{ g/100 ml} = \epsilon_i \times 2,303 \times p \times \frac{10^5}{\beta_i} \times \frac{1}{d} \times 17.$

ϵ_i = Extinktion am isobestischen Punkt, β_i = Extinktionskonstante am isobestischen Punkt, d = Schichtdicke, p = Faktor Blutverdünnung.

Die Extinktionskonstanten wurden nach den von KUBOWITZ¹ für reines kristallines Menschenhämoglobin angegebenen Daten errechnet. Sie betragen für 579 $m\mu$ (Monochromator) $\beta = 0,218 \times 10^6$ und für 578 $m\mu$ (Filtergeräte) $\beta = 0,225 \times 10^6$.

Für den praktischen Gebrauch gilt bei der Messung mit Monochromatoren und 1 cm Schichtdicke:

$$\text{Gesamt-Hb g/100 ml} = \epsilon_i \times 0,179 \times p \quad (4)$$

und bei der Messung mit Filtergeräten (gelbe Quecksilberlinien) und 0,2 cm Schichtdicke:

$$\text{Gesamt-Hb g/100 ml} = \epsilon_i \times 0,174 \times p. \quad (5)$$

IV. Arbeitsvorschrift.

1. Messung mit dem Spektralphotometer nach BECKMAN: 0,1 ml Blut wird mit der Blutzuckerpipette entnommen und mit Saponin-Boratlösung (s. S. 299) auf 6 ml aufgefüllt. Die Probe bleibt zur vollständigen Hämolyse 5 Minuten unter Verschuß stehen, wird dann in eine Küvette von 10 mm Schichtdicke hoch eingefüllt, nach Zugabe von 2–3 mg Dithionit gasdicht verschlossen und bis zur Auflösung des Dithionits mehrfach gekippt. Danach werden die Extinktionen bei 579 $m\mu$ und 569 $m\mu$ gegen eine Vergleichsküvette mit Saponin-Boratlösung gemessen. Um den abzulesenden Wert in den optimalen Meßbereich des Gerätes zu bringen, werden vor die Vergleichsküvette Graufilter geschaltet, deren Extinktion bei 569 $m\mu$ und 579 $m\mu$ bekannt ist. Die Graufilter werden so gewählt, daß die für die Blutlösung am Gerät abgelesene Extinktion kleiner als 0,5 wird.

Durch Addition von Filterwert und Meßwert werden die Gesamt-extinktionen berechnet und der Quotient $\frac{\epsilon_{569}}{\epsilon_{579}}$ gebildet. Der Anteil des Kohlenoxydhämoglobins am Gesamthämoglobin wird dann durch Einsetzen in Gl. (2) erhalten:

$$327,87 \times \frac{\epsilon_{569}}{\epsilon_{579}} - 1,233 = \% \text{ Hb CO.} \quad (2a)$$

Die Gesamthämoglobinkonzentration in Gramm Hb je 100 ml wird durch Einsetzen des Extinktionswertes für 579 m μ in Gl. (4) bzw. (5) errechnet.

Können Blutproben nicht sofort untersucht werden, sollten sie in steriler Venüle abgenommen und ohne Gasphase aufbewahrt werden. Ergeben sich dann nach Vollsättigung eines Teiles der Blutprobe mit Kohlenoxyd keine wesentlichen Abweichungen von 100% Kohlenoxydhämoglobin, so kann angenommen werden, daß die Blutprobe zur Messung noch geeignet ist.

2. Messung mit dem Eppendorf-Photometer. Die Bestimmung am Eppendorf-Photometer unterscheidet sich von der für das Beckman-Photometer angegebenen Arbeitsvorschrift nur dadurch, daß 0,1 ml Blut mit Saponin-Boratlösung auf 13 ml aufgefüllt werden und die Messung in Küvetten mit 2 mm Schichtdicke bei den Wellenlängen 578 m μ und 436 m μ erfolgt.

Unter diesen Bedingungen ist die Verwendung eines Graufilters ($\epsilon \approx 0,5$) nur für die Messung bei 436 m μ erforderlich. Bei 578 m μ ist die Extinktion der angegebenen Blutverdünnung in einer Schichtdicke von 2 mm (wegen der kleinen Extinktionskonstanten der Blutfarbstoffe bei dieser Wellenlänge) gering.

Durch Addition von Filterwert und Meßwert für die Wellenlänge 436 m μ wird die Gesamtextinktion ermittelt und mit dieser und dem Meßwert für die Wellenlänge 578 m μ der Quotient $\frac{\epsilon_{436}}{\epsilon_{578}}$ gebildet. Durch Einsetzen des Quotienten in Gl. 2 erhält man den Anteil des Kohlenoxydhämoglobins am Gesamthämoglobin:

$$13,69 \times \frac{\epsilon_{436}}{\epsilon_{578}} - 10,35 = \text{HbCO.} \quad (2b)$$

Die Nachprüfung der Gültigkeit des BEERSchen Gesetzes mit Hämoglobininlösungen für den benutzten Extinktionsbereich wird für jedes Eppendorf-Photometer empfohlen.

Zusammenfassung.

Die bisher veröffentlichten optischen Verfahren zur Bestimmung von Kohlenoxydhämoglobin im Blut und deren Fehler werden erörtert.

Eine optische Methode zur Bestimmung von Kohlenoxydhämoglobin im Blut wurde eingehend untersucht. Die für ihre Anwendung erforderlichen Konstanten wurden bestimmt.

Aus einer größeren Zahl von Messungen wurden der Fehler des optischen Verfahrens und die — vom Kohlenoxyd unabhängige — Streuung der optischen Eigenschaften verschiedener Blutproben berechnet.

Die Bedeutung der Streuung der optischen Eigenschaften der Blutproben — bei konstantem Kohlenoxydgehalt — als Grenze der erreichbaren Genauigkeit der Bestimmung an einer Blutprobe mit unbekanntem Kohlenoxydgehalt wird dargelegt.

Herrn Prof. M. KIESE danken wir für die zahlreichen Anregungen und die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Literatur.

- ¹ BRUGSCH, J.: Hämoglobin, der rote Blutfarbstoff. Leipzig: Georg Thieme 1950. — ² HARPER, P. V.: J. Labor. a. Clin. Med. **40**, 634 (1952). — ³ HARTMANN, H.: Erg. Physiol. **39**, 413 (1937). — ⁴ HARTRIDGE, H.: J. of Physiol. **44**, 1 (1912). — ⁵ HAVEMANN, R.: Klin. Wschr. **1940**, 1183. — ⁶ HEILMEYER, L.: Medizinische Spektrophotometrie. Jena: Gustav Fischer 1933. — ⁷ HORRECKER, B. L.: J. of Biol. Chem. **148**, 173 (1943). — ⁸ HORRECKER, B. L., and F. S. BRACKETT: J. of Biol. Chem. **152**, 669 (1944). — ⁹ HÜFNER, G.: Arch. Anat. u. Physiol. **1900**, 39. — ¹⁰ KAMPEN, E. J. VAN, u. H. KLOUWEN: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **98** (I), 161 (1954). — ¹¹ KIESE, M.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **204**, 190 (1947). — ¹² KIESE, M.: Klin. Wschr. **1942**, 565. — ¹³ KLENDSHOJ, N. C., M. FELDSTEIN and A. L. SFRAGUE: J. of Biol. Chem. **183**, 297 (1950). — ¹⁴ MAY, J.: Zeiss-Nachr. **2**, 385 (1939). — ¹⁵ OETTEL, H.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **190**, 233 (1938). — ¹⁶ PAUL, K. G., u. H. THEORELL: Acta physiol. scand. (Stockh.) **4**, 285 (1942). — ¹⁷ PIETERS, H. A. J., et W. I. HANSEN: Rec. Trav. chim. Pays-Bas et Belg. **67**, 789 (1948). — ¹⁸ RAY, G. B., H. A. BLAIR and C. I. THOMAS: J. of Biol. Chem. **98**, 63 (1932). — ¹⁹ SEYDEL, F.: Dtsch. Mil.arzt **4**, 223 (1939). — ²⁰ SLYKE, D. D. VAN, A. HILLER, J. A. WEISINGER and W. O. CRUZ: J. of Biol. Chem. **166**, 121 (1946). — ²¹ WOLFF, ERIK: Ann. Méd. lég. etc **27**, 221 (1947).

Dr. H. KURZ und Dr. H.-D. WALLER,
Pharmakologisches Institut der Universität Marburg/Lahn.

Aus dem Medizinisch-Diagnostischen Institut Mannheim
(Leiter: Privat-Dozent Dr. Dr. P. SEIFERT).

Zur papierchromatographischen Analytik von aus alkalischem Milieu extrahierbaren organischen Giften*.

Von

PAUL SEIFERT und GISELA GELDMACHER.

(Eingegangen am 18. Januar 1955.)

Allein zur Untersuchung eines Harnes auf Suchtmittel mußten bisher mindestens 5 Untersuchungsverfahren herangezogen werden: Das Verfahren nach DECKERT zur Morphinbestimmung, das Verfahren nach VIDIC (Halogenprobe) zur Erkennung der Äußer-Morphinopiate, das Verfahren nach CRONHEIM-WARE zur Erfassung von Polamidon, Dolantin und eventuell Cliradon, die Mikrobecher-Methode von GRIEBEL zur

* Nach einem Vortrag, gehalten auf dem Kongreß für gerichtliche und soziale Medizin in Kiel im Oktober 1954.

Bestimmung von Pervitin und nicht zuletzt die Methoden nach ZWIKKER oder OETTEL zur Untersuchung auf Barbiturate. Die Durchführung dieser Verfahren läßt erkennen, daß der Aufwand an Zeit und Material groß und die Anforderungen an Erfahrung und Verantwortung, die an den Untersucher gestellt werden, erheblich sind. Trotz einwandfreier Durchführung der einzelnen Verfahren kann nicht in allen Fällen die Identität des Suchtmittels festgestellt werden, so daß zusätzlich andere Verfahren (KOFLEK usw.) herangezogen werden müssen. Die teilweise vorhandene Unspezifität beeinträchtigt die Untersuchungsergebnisse. Hinzu kommt der nicht unwesentliche Nachteil, daß die Empfindlichkeit der Verfahren teilweise sehr zu wünschen übrig läßt, so daß unterhalb von manchmal noch relevanten Konzentrationen die Gifte sich dem Nachweis entziehen. Die relativ kleine Schar der Suchtmittel läßt somit vor uns ein ausgezeichnetes Spiegelbild der Problematik der ganzen toxikologischen Analytik erstehen. Diese soll hier nicht an der Unzahl weiterer organischer Gifte aufgezeigt werden.

Jeder, der die Schwierigkeiten und die Problematik der toxikologischen Analytik kennt, mußte daher von den ersten Berichten über die analytischen Möglichkeiten, die sich in der Papierchromatographie erschlossen, sehr angetan sein. Sie geht bereits auf die Capillaranalytischen Untersuchungen von RUNGE (1822) zurück. Ihre heutige Form baut auf die Gedanken von CONSDEN, GORDON und MARTIN (1944) auf. Wesentliche Vorarbeiten wurden von MUNIER und MACHEBOEUF, MACHEBOEUF und Mitarbeitern, CARLESS und WOODHEAD, FOSTER und Mitarbeitern, SHEA, SHOPHERD und WEST, GLAZKO und DILL, SCHMID und KARRER, HUEBNER, SALVESEN und PAULSEN geleistet.

1952 haben KAISER und JORI bereits den papierchromatographischen Nachweis von Dromoran führen können. Letzteres ließ sich aus Urin weitgehend quantitativ isolieren. Die Untersuchung erfolgte in einem Lösungsmittelgemisch von Butanol-Salzsäure. Der Dromoranfleck konnte mit dem Berliner-Blau-Reagenz sichtbar gemacht werden. Auf Grund der überaus großen Empfindlichkeit dieses Reagenzes konnten die Autoren das Dromoran noch in einer Menge von 3–5 γ nachweisen. Dies ist eine erstaunliche Empfindlichkeit, die der empfindlichsten Verfahren in der Chemie nahekommt. Auch Morphin und Dilaudid ließen sich unter den gleichen Bedingungen erfassen. Die Isolierung der Substanzen aus dem Urin erfolgte in Anlehnung an das STAS-OTTO-Verfahren. Auch Atropin ließ sich nach der Körperpassage aus Urin isolieren und nachweisen. 1953 hat JATZKEWITZ mit einem Lösungsmittelgemisch von Butanol-Ameisensäure die aufsteigende Methode der Papierchromatographie auf die folgenden Suchtmittel ausgedehnt: Nicotin, Morphin, Dilaudid, Eukodal, Dicodid, Cliradon, Dolantin, Dromoran, Polamidon und Pervitin. Die gemeinsame Isolierung aus dem Harn erfolgt mit Isoamyleisigsäureester bei einem pH von 9–10.

Die Rückführung der freien Basen in die wäßrige Phase (Startphase) erfolgt mit einigen Tropfen einer 15%igen Ameisensäurelösung. Die Sichtbarmachung der Substanzflecke erfolgt durch das von MUNIER und MACHEBOEUF modifizierte DRAGENDORFFsche Reagenz, das die Gifte in ziegel- bis carminroter Farbe auf schwach orangegelb getöntem Untergrund erscheinen läßt. Sie sind über längere Zeit haltbar. Da die R_f -Werte einiger Suchtmittel so nahe beieinander liegen, daß eine genügende Differenzierung nicht möglich war, verwendete J. die diazotierte Sulfanilsäure als 2. Sprühreagenz, wodurch die Rotfärbung durch Reagenz 1 zerstört wird und einige Suchtmittel charakteristisch neu angefärbt werden.

Nur selten geben normale Urine einen kaum sichtbaren roten Fleck mit dem 1. Sprühreagenz bei einem R_f -Wert von 0,35, der sich mit dem 2. Sprühreagenz wie Morphin anfärbt. Nach dem Vorgehen von JATZKEWITZ aufgearbeitete und chromatographierte Harnextrakte, die nach dem Besprühen deutlich erkennbare rote Flecken mit entsprechenden R_f -Werten ergeben, enthalten basische Suchtmittel der untersuchten Reihe. Und dies mit einer Empfindlichkeit von im Mittel 15–20 γ je 10 cm³ Harn. Bei Verwendung des Berliner-Blau-Reagenzes dürfte sich diese noch verbessern lassen. Die Untersuchungsergebnisse von KAISER und JATZKEWITZ bedeuteten daher für die toxikologische Analytik einen erheblichen Fortschritt.

In eigenen Untersuchungen, bei denen wir uns im Prinzip auf die Angaben von JATZKEWITZ stützten, stellten wir fest, daß die Ausschüttelung des sodaalkalischen Harnes mit Isoamylacetat eine annähernd quantitative wird, wenn in einem Überschuß von Sodalösung gearbeitet wird. Das Ausschüttungsverhältnis von Isoamylacetatextrakt zu Ameisensäure erschien uns für eine befriedigende Ausmittelung der freien Basen zu ungünstig. Während JATZKEWITZ für diesen Zweck einige Tropfen 15%ige Ameisensäure nimmt, wählten wir selbst stets gleichbleibend 0,2 cm³, wodurch wir etwa 130 mm³ gegen 80–90 mm³ nach JATZKEWITZ an Startflüssigkeit in die Hand bekamen. Aber auch dieses Verhältnis ist noch ein sehr ungünstiges, wie in quantitativen Vergleichsuntersuchungen festgestellt werden konnte. Letztere ergaben, daß 40–50% der Gifte bei diesem Extraktionsverhältnis nicht erfaßt werden. Durch das ungünstige Ausschüttungsverhältnis bei der 2. Extraktion begibt man sich somit einer erheblichen Möglichkeit der Vergrößerung der Empfindlichkeit. Aber da die Empfindlichkeit an sich erstaunlich groß ist, mag dieses Vorgehen trotzdem gerechtfertigt sein. Wollte man durch Umgehung dieser Schwierigkeit die Empfindlichkeit steigern, dann könnte mit einer größeren Menge Ameisensäurelösung (etwa 2 cm³ allerdings verdünnter) extrahiert und der Extrakt im Vakuum auf 0,2 cm³ eingengt werden, was jedoch das Verfahren umständlicher machen würde. Einfacher wäre, den Isoamylacetatextrakt

zweimal mit 0,2 cm³ Ameisensäure auszuschütteln und beide Extrakte als Startlösung auf den selben Startpunkt aufzutropfen.

Durch stärkere Alkalisierung und Erhöhung des 2. Ausschüttelungsverhältnisses konnte so die Nachweisempfindlichkeit einiger Alkaloide auf 5–10 γ verbessert werden. Die Substanzflecken wurden außerdem vor Behandlung mit den Sprühreagenzien auf ihr Verhalten im Fluoreszenzlicht untersucht. Von den bereits von JATZKEWITZ untersuchten Stoffen gab jedoch allein Dromoran eine stärkere Blaufluoreszenz, Dolantin nur sehr schwach. Unsere Befunde bezüglich der von JATZKEWITZ bereits untersuchten Substanzen sind unter Berücksichtigung der genannten Abänderungen in Tabelle 1 wiedergegeben.

Da zu erwarten war, daß das beschriebene Vorgehen nicht für die genannten Suchtmittel allein anwendbar sein würde, haben wir systematisch andere alkalische organische Gifte und auch Therapeutica, zum Teil ganz banaler Art, wie Pyramidon, daraufhin untersucht, ob ihr Nachweis auf diesem Wege zu führen war, welchen R_f -Wert sie haben, wie sie sich im Fluoreszenzlicht und gegen die Sprühreagenzien verhalten und wie empfindlich der Nachweis zu führen ist. Aus sodaalkalischem Urin konnten so 15 weitere Substanzen, Gifte wie Therapeutica, isoliert und papierchromatographisch differenziert werden. Sie sind mit den hier interessierenden Daten in Tabelle 2 zusammengestellt. Eine Isolierung aus biologischem Material (hier Urin) für die papierchromatographische Analyse, wie sie hier für alle 15 Substanzen möglich war, erfolgte unseres Wissens bisher nur für Atropin von KAISER und JORI. Für Plasmochin, Atebrin, Pyramidon, Cetarin, Aconitin und Lobelin erfolgte ein papierchromatographischer Nachweis erstmalig. Daß Pyramidon hier störend wirken kann, ist bei der häufigen Anwendung von pyramidonhaltigen Therapeutica von erheblicher Bedeutung. Es hat einen R_f -Wert, der mit denen von Dolantin, Pervitin und Papaverin sehr eng zusammenliegt, so daß hierdurch die Möglichkeit von Täuschungen gegeben wäre. Es kann jedoch durch seine Reaktion mit dem 2. Sprühreagenz, womit es hellbraun wird, davon leicht unterschieden werden. Das Secacornin erfuhr eine Aufteilung in 3 Substanzflecken mit den R_f -Werten von 0,31, 0,38 und 0,41; ein Beweis dafür, daß es sich um ein Gemisch von 3 Mutterkornalkaloiden handelt. Bereits ohne Sprühreagenz, zeichneten sich die Flecken dunkelbraun gegen das Papier ab, mit dem 1. Sprühreagenz entstand eine braunrote Farbe, die mit dem 2. Reagenz mehr in eine orangerote Farbe überging.

Der Versuch, aus sodaalkalischem Urin Ephedrin, Phenacetin, Acidum acetylosalicylicum, Coffein, Strophanthin, Digilanid, Digitoxin, Luminal und Veronal nach dem hier diskutierten Vorgehen zu isolieren und papierchromatographisch darzustellen, mißlang, was für die sauren Substanzen, wie die Barbiturate und Acid. acetylosalicylic. erwartet wurde. Zwar nicht aus dem Urin isolierbar aber aus dem Butanol-

Tabelle 1. Vergleichende Untersuchungen der von JATZKEWITZ bereits untersuchten Suchtgifte.

Nr.		R _f -Wert von JATZKEWITZ	R _f -Wert eigene Unter- suchung	Fluores- cenz	Kalium- wismutjodid (Spr. R. I)	Diazotische Sulfanilsäure (Spr. R. II)	Empfind- lichkeits- grenze 10 cm ¹	Ausgangs- material für klinisch- forensische Unter- suchungen
1.	Nicotin . .	0,25	0,24	n. u.	violettrot	farblos	nicht bestimmt	Harn
2.	Morphin . .	0,31	0,31	Ø	ziegelrot	carmin	10 γ	Harn
3.	Dilaudid . .	0,32	0,31	Ø	ziegelrot	carmin	10 γ	Harn
4.	Eukodal . .	0,34	0,34	Ø	ziegelrot	schwach bräunlich	10 γ	Harn
5.	Dicodid . .	0,39	0,38	Ø	ziegelrot	sehr schwach gelbbraun	5 γ	Harn
6.	Cliradon . .	0,61	0,61	Ø	ziegelrot	leuchtend gelborange	30 γ (+)	Harn
7.	Pervitin . .	0,65	0,65	Ø	violettrot, schnell zu gelbbraun verblassend	farblos	20—30 γ	Harn
8.	Dolantin . .	0,71	0,69	sehr schwach, bläuliche Fluores- cenz	ziegelrot	farblos	20—30 γ	Harn
9.	Dromoran . .	0,71	0,72	bläuliche Fluores- cenz	ziegelrot	rotbraun, dann bräun- lichgelb	10 γ	Harn
10.	Polamidon . .	0,80	0,80	Ø	ziegelrot	erst blaß carminrot, dann schwach zitronengelb	10 γ	Harn

Ameisensäuregemisch papierchromatographisch darstellbar waren Adrenalin, p-Nitrophenol und, wenn auch nicht in eindeutiger Weise von letzterem abgrenzbar (Zersetzung in der wäßrigen Phase?), das E 605, Colchizin und Cannabis indica (Tabelle 3).

Stoffpaare, wie Morphin-Dilaudid, Atropin-Cocain und Scopolamin-Eukodal lassen sich nur schwer durch ihre R_f-Werte und ihr Verhalten gegen Sprühreagenzien differenzieren. Auch das Fluoreszenzlicht ist hierzu nicht geeignet. Mit einer deutlichen Fluoreszenz reagierten die Flecken von: Secacornin, Atebrin, Papaverin, Chinin, Cetrin, Dromoran, Dolantin und Cochizin. P-Nitrophenol und E 605 — sehr schwach auch Pyramidon — waren durch eine dunkelviolette Aussparung auf violetterm Papiergrund gekennzeichnet.

Als Untersuchungssubstrate lassen sich außer Urin auch Mageninhalt, Blut oder Serum und auch Organ- und Gewebsmaterialien, die nach

Tabelle 2. Befunde der aus Harn oder anderem biologischem Material isolierten Gifte und Therapeutica.

Nr.		R_f -Wert	Fluorescenzlicht	Kaliumwismutjodid (Spr. R. I)	Diazotische Sulfanilsäure (Spr. R. II)	Empfindlichkeitsgrenze 10 cm ²	Ausgangsmaterial für Untersuchungen
1.	Pilocarpin .	0,29	Ø	orangerot mit blauem Hof	angedeutete Gelbfärbung auf rötlichen Grund	10 γ (+)	Harn
2.	Plasmochin	1. 0,21 2. 0,33	Ø	keine Reaktion	1. kirschblutrot 2. grau-lila	25 γ	Harn
3.	Codein . .	0,35	Ø	orangerot	farblos	7 γ	Harn
4.	Scopolamin	0,35	Ø	ziegelrot	hellbraun mit tw. dbr. Einschlag	22 γ + 10 γ (+)	Harn ?
5.	Secacornin.	1. 0,31 2. 0,38 3. 0,41	hellbräunlich Fluorescenz aller Fl.	unbesprüht: schwarz besprüht: braunrot	leuchtend braunrot, dann orangerot	50 γ + 20 γ Ø	eventuell Mageninhalt, Ausscheidungsweg nicht bekannt
6.	Strychnin .	0,49	Ø	orangerot	hellbraun	20 γ (+) 10 γ (+)	Harn
7.	Atropin . .	0,54	Ø	ziegelrot	hellbraun	25 γ (+)	Harn
8.	Atebrin . .	0,54	leuchtend gelbgrüne Fluorescenz	unbesprüht: zitronengelb besprüht: gelborange	gelb, dann gelbbraun	5 γ	Harn
9.	Cocain . .	0,55	Ø	orangerot	hellbraun mit rötlichem Einschlag	10 γ (+) 5 γ (+)	Harn
10.	Pyramidon	0,64	sehr schwach dunkel- violette Ausparung	ziegelrot	hellbraun	20 γ + 10 γ (+)	eventuell Mageninhalt
11.	Papaverin .	0,69	rotbraune Fluorescenz	ziegelrot	farblos	20 γ (+)	Harn
12.	Chinin . .	0,71	leuchtend weißblaue	ziegelrot	gelbbraun mit rötlichen Einschlag	5 γ	Harn
13.	Cetarin . .	0,72	bläulich, bei gleicher Konzentration intensiver als bei Dromoran	ziegelrot	rotbraun, dann bräunlichgelb	20 γ (+)	wahrscheinlich analog dem Dromo- ran im Harn
14.	Aconitin . .	0,77	Ø	orangerot	farblos	50 γ (+) 20 γ Ø	Harn und Speichel
15.	Lobelin . .	0,84	Ø	orangerot	intensiv zitronengelb	20 γ + 10 γ (+)	?

Tabelle 3. Lediglich aus einem Butanol-Ameisensäuregemisch papierchromatographisch darstellbare Gifte.

Nr.		R _F -Wert	Fluorescenz	Kaliumwismutjodid (Spr. R. I)	Diazotische Sulfanilsäure (Spr. R. II)	Empfindlichkeitsgrenze 10 cm ²	Ausgangsmaterial für Untersuchungen
16.	Adrenalin .	1. 0,11 2. 0,18	Ø	erst nach 1 Tag zwei graue Flecke mit gelbbraunem unterem Anteil	sofort leuchtend kirschrot, dann ins Gelbliche spielend mit fila Saum, später braun	10 γ	? (nach AUTENRIETH sind nur Nachweise aus der NN- Rinde ange- geben)
17.	Colchizin .	0,85	ins Orange spielende Fluorescenz	ziegelrot	farblos	40 γ + 30 γ (+)	in 1. Linie Magensaft, in 2. Linie Harn
18.	E 605 . . .	0,90	deutlich dunkel- violette Ausparung	farblos	erst nach längerem Zuwarten bei 400 und 500 schwach lindgrün	400 γ	Mageninhalt Blut, Organe
19.	Paranitrophenol .	0,90	deutliche dunkel- violette Ausparung	unbesprüht: farblos besprüht: lindgrün	sofort intensiv lindgrün	20 γ	Spaltprodukt von E 605
20.	Canabis indica . .	0,93	Ø	keine Reaktion	rotbraun	nicht bestimmt	?

STAS-OTTO aufgearbeitet werden, verwenden. Hierbei wird die endliche wäßrige Lösung der Aufarbeitung, wie für den Urin beschrieben, behandelt.

Wie die Tabellen ausweisen, liegt die Empfindlichkeit des Nachweises für die meisten untersuchten Stoffe bei 10—30 γ. Diese erstaunliche Empfindlichkeit, die der meisten anderen chemischen und biologischen Nachweisverfahren überlegen ist (für den immerhin empfindlichen Nachweis des Morphins mit dem Schwanzphänomen der Maus benötigt man etwa 200 γ des Giftes), wird nur von wenigen anderen Verfahren erreicht, wie z. B. dem DECKERTschen Verfahren zur Morphinbestimmung, dem Thalliumnachweis mit der Thallojodidprobe. Selbst die polarographischen und spektrographischen Verfahren verlangen zumeist größere Substratmengen. Und diese Empfindlichkeit bezieht sich bei den Substanzen der Tabellen 1 und 2 außerdem noch auf den Gehalt von 10 cm² Urin, der erst aufbereitet werden muß, wobei, wie bereits gesagt, im 2. Ausschüttelgang noch fast 50% verlorengehen.

Jedes analytische Verfahren ist unvollkommen, wenn es nicht erlaubt, auch quantitative Aussagen zu machen. Es wäre zu überlegen, ob die Farbintensitäten der besprühten Flecken hierzu Verwendung finden

könnten. Wir selbst haben gefunden, daß eine einfache quantitative Auswertung mit Hilfe der Bestimmung der Erfassungsgrenze möglich ist. Hierbei wird so verfahren, daß bei positivem qualitativen Ausfall der Reaktion für eine Substanz durch Herstellung einer Verdünnungsreihe diejenige Menge ermittelt wird, die gerade noch eine deutliche Reaktion ergibt. Durch dieses Vorgehen ist es möglich, die toxikologisch interessierende Frage: therapeutische, toxische oder letale Dosis mit einiger Sicherheit zu beantworten. Wenn man bedenkt, daß dies nach unseren Untersuchungen für etwa 25 Alkaloidgifte und andere alkalische organische Gifte zutrifft, kann man ermessen, welch ein Fortschritt die Papierchromatographie darstellt. Die Alkaloide und sonstigen aus alkalischem Milieu extrahierbaren Gifte überschauen wir im Prinzip nunmehr bereits sehr gut, obwohl nicht verkannt werden soll, daß hier noch vieles getan werden muß. Unsere tastenden Versuche mit dem Ziel der papierchromatographischen Darstellung von aus neutralem Milieu extrahierbaren organischen Giften, wie das Colchizin, dem Prototyp dieser Giftreihe sowie die Versuche anderer Autoren in Richtung der papierchromatographischen Analytik der Barbiturate (PFELL) als Vertreter der aus saurem Milieu extrahierbaren Gifte zeichnen hier einen analytischen Weg auf, auf dem sich für die analytische Routinearbeit des Toxikologen ungeahnte Möglichkeiten erschließen.

Literatur.

- CARLESS, J., E., and H. B., WOODHEAD: *Nature* (Lond.) **168**, 203 (1951). — R., CONSDEN, A. H. GORDON and MARTIN: *Biochemic. J.* **38**, 224 (1944). — CRAMER, F.: *Papierchromatographie*. Weinheim 1954. — CRONHEIM, G., and D. A., WARE: *J. Pharmacol.* **92**, 98 (1948). — DECKERT, W.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **180**, 656 (1936). — FOSTER, G., McDONALD and JONES T. S. G.: *J. of Pharmacy* **1**, 802 (1949). — GLAZKO, A. G., u. DILL W. A.: *Res. Dep. Parke, Davis & Co. Detroit* (Lond.) **168**, 32 (1950). — GORDON, A., H., MARTIN A. J. D., and SYNGE R. L. M.: *Biochemic. J.* **35**, 91, 1358 (1941); **38**, 65 (1944). — GREVENHORST, D.: *Diss. Heidelberg* 1953. — GRIEBEL, C.: *Dtsch. Apotheker-Ztg* **1944**, 328. — HARSANYI, B., M.: *Diss. Heidelberg* 1954. — HELLMANN, H.: *J. physiol. Chem.* **288**, 95 (1951). — HUEBNER, CH., F.: *Nature* (Lond.) **167**, 119 (1951). — JATZKEWITZ, H.: *Z. physiol. Chem.* **292**, 94 (1953). — KAISER, H., u. JORI, H.: *Pharmaz. Ztg* **88**, 963 (1952). — *Arch. Pharmaz.* **287/59**, 224, 254 (1954). — MUNIER, R., et. MACHEBOEUF M.: *Bull. Soc. Chim. biol. Paris* **31**, 1144 (1949); **32**, 192 (1950); **33**, 846, 1919 (1951). — SALVESEN, B., u. A., PAULSEN: *Meddel. Norsk Farmaceut. Selskap* **15**, 33 (1951). — SCHMID, H., u. D. KARRER: *Helvet. chim. Acta* **33**, 512 (1950). — SEIFERT, P., u. G. JANKOWITZ: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **214**, 197 (1952). — SHEA, ST.: *Nature* (Lond.) **165**, 729 (1950). — SHOPHERD, D. M., and WEST: *Nature* (Lond.) **169**, 797 (1952). — VIDIC, E.: *Arch. exper. Path. u. Pharmacol.* **212**, 339 (1951). — *Z. analyt. Chem.* **135**, 81 (1952). — *Klin. Wschr.* **1952**, 223. — *Arzneimittelforsch.* **3**, 34 (1953).

Privat-Dozent Dr. Dr. P. SEIFERT, Mannheim P 7, 19.

Hinweise für Autoren

Die in deutscher, englischer, französischer oder italienischer Sprache abgefaßten Manuskripte werden in Maschinschrift auf einseitig beschriebenen Blättern satzfertig erbeten. Der Text ist so kurz wie möglich zu fassen. Am Ende der Arbeit soll eine kurze Zusammenfassung gegeben werden.

Im Text ist bei der Bezugnahme auf eine andere Arbeit jeweils der betreffende Autorennamen zu nennen. Die Literaturangaben sind am Schluß der Arbeit nach den Autorennamen alphabetisch anzuordnen und nicht zu numerieren; nur wenn verschiedene Arbeiten desselben Autors zitiert werden, ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte I, II bzw. III hinter dem Autorennamen einzufügen. Die gleichen Zahlen stehen dann im Literaturverzeichnis, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit.

Literaturangaben sollen bei Zeitschriftenbeiträgen Autorennamen, Titel der Arbeit, Namen der Zeitschrift, Band-, Seiten- und Jahreszahl entsprechend folgendem Beispiel umfassen: HEUBNER W., u. W. HERTZSCH: Über Bromderivate des Pentaerythrits. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 220, 251—254 (1953); bei Wochenzeitschriften wird die Jahreszahl mit der Angabe des betreffenden Halbjahres in römischen Ziffern vorangestellt, dann folgt die Seitenzahl; Literaturangaben von Büchern sollen den Autorennamen, vollständigen Titel des Buches, gegebenenfalls Auflagenbezeichnung, Seitenzahl, Erscheinungsort, Verlag und Jahreszahl enthalten (z. B. EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, 7. Aufl., S. 16. Berlin-Göttingen-Heidelberg, Springer 1951). Die Zeitschriftenabkürzungen sind den „Periodica medica“ zu entnehmen. Bei früheren Arbeiten aus unserer Zeitschrift wird gebeten, wie folgt zu zitieren: Bis Bd. 13, Heft 10 (1944): „Führer-Wielands Slg. Vergift.fälle“; bei Arbeiten aus Bd. 14, Heft 1—8 (1952—1954): „Slg. Vergift.fälle, Arch. Toxikol.“; ab Bd. 15, Heft 1 (1954): nur „Arch. Toxikol.“. Bei den zitierten Arbeiten vor 1944 ist vor die Angabe der Band-, Seiten- und Jahreszahl noch die Abteilung (A, B oder C) und die Beitragsnummer zu setzen.

Autorennamen und besonders hervortretende Worte, die im Kursivdruck gebracht werden, sind im Manuskript zu unterstreichen. Methodik, Protokolle und weniger wichtige Teile des Textes werden in Kleindruck (Petit) gesetzt.

Die Autoren erhalten von ihren Arbeiten eine Fahnenkorrektur. Es wird gebeten, diese sofort durchzusehen und an Herrn Professor Behrens zurückzusenden. In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

Abbildungen können in der Regel nicht aufgenommen werden.

Herausgeber und Verlag

Handbuch der allgemeinen Pathologie

Herausgegeben von Professor Dr. F. Büchner, Freiburg i. B., Professor Dr. E. Letterer, Tübingen, und Professor Dr. F. Roulet, Basel.

Sechster Band:

Entwicklung, Wachstum, Geschwülste

In 3 Teilen.

1. Teil: Entwicklung, Wachstum I

Mit 233 Abbildungen. X, 542 Seiten Gr.-8°. 1955.

Ganzleinen DM 122.50

Bei Verpflichtung zur Abnahme des gesamten Handbuchs Subskriptionspreis Ganzleinen DM 98.—

Jeder Band und Bandteil ist zum Ladenpreis einzeln käuflich.

Inhaltsübersicht: Die embryonale Entwicklung. Entwicklungsphysiologie und experimentelle Teratologie. Von Professor Dr. F. E. Lehmann, Bern. — Allgemeine Teratologie mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse beim Menschen. Von Professor Dr. A. Werthemann, Basel. — Biologie des Wachstums. Von Professor Dr. J. W. Harms, Marburg a. d. Lahn. — Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums einschließlich Hypertrophie und Riesenzellen. Von Professor Dr. A. J. Linzbach, Berlin (jetzt Marburg a. d. Lahn). — Biochemie des Wachstums und der Differenzierung. Von Professor Dr. F. Duspiva, Heidelberg. — Regenerationen bei Pflanzen. Von Professor Dr. E. Büning, Tübingen. — Die Regeneration in der Zoologie. Von Professor Dr. M. Lüscher, Bern. — Die physiologische Regeneration. Von Professor Dr. W. Masshoff, Tübingen. — Namen- und Sachverzeichnis. — Jeder Beitrag enthält ein Literaturverzeichnis.

Während die verschiedenen Gebiete der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie in dem großen, von Lubarsch und Henke herausgegebenen, von Rösle fortgeführten Handbuch eine umfassende Darstellung erfahren haben, fehlt seit dem Handbuch von Krehl-Marchand in Deutschland eine solche Zusammenfassung für das Gebiet der allgemeinen Pathologie. — Herausgeber und Verlag haben es daher unternommen, ein Handbuch zu schaffen, in dem die Probleme der allgemeinen Pathologie in modernem Sinne — als allgemeine Pathobiologie sowie als morphologisch orientierte pathologische Physiologie — im Rahmen einer umfassenden Disposition zusammenhängend dargestellt werden sollen. — Der Stoff ist auf zwölf thematisch in sich abgeschlossene Bände aufgeteilt, die erforderlichenfalls in zwei bis drei Teilbände gegliedert werden.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÜTTINGEN · HEIDELBERG

